

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG ZUR KLEINSTRECHNERGESTÜTZTEN
CLEARANCEBESTIMMUNG MIT ^{131}I OD-HIPPURAN UNTER
VERWENDUNG VON CdTe-DETEKTOREN

Gerhart Dür

Die der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften

der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften

Präsidenten, Herr Dr. J. J. Bach

Wissenschaften, insbesondere die Naturwissenschaften

der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften

Verhandlung vom 18. April 1880

Abhandlung

von Herrn Dr. J. J. Bach

über die Naturwissenschaften

der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften

Verhandlung vom

Dr. J. J. Bach

1880

Verhandlung

Aus der Radiologischen Klinik
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. J. Lissner

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG ZUR KLEINSTRECHNERGESTÜTZTEN
CLEARANCEBESTIMMUNG MIT ^{131}I JOD-HIPPURAN UNTER
VERWENDUNG VON CdTe-DETEKTOREN

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gerhart Dürr

aus

München

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. B. Leisner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Lissner
: Prof. Dr. K. Überla

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Juli 1986

INHALT

1. EINLEITUNG

1.1. Der Inhalt des Buches

1.2. Die Bedeutung der Arbeit für die Wissenschaft der Musik

1.3. Die Bedeutung der Arbeit für die Kunst der Filmmusik

1.4. Die Bedeutung der Arbeit für die Kunst der Filmmusik

1.5. Die Bedeutung der Arbeit für die Kunst der Filmmusik

1.6. Die Bedeutung der Arbeit für die Kunst der Filmmusik

1.7. Die Bedeutung der Arbeit für die Kunst der Filmmusik

1.8. Die Bedeutung der Arbeit für die Kunst der Filmmusik

1.9. Die Bedeutung der Arbeit für die Kunst der Filmmusik

1.10. Die Bedeutung der Arbeit für die Kunst der Filmmusik

1.11. Die Bedeutung der Arbeit für die Kunst der Filmmusik

1.12. Die Bedeutung der Arbeit für die Kunst der Filmmusik

1.13. Die Bedeutung der Arbeit für die Kunst der Filmmusik

1.14. Die Bedeutung der Arbeit für die Kunst der Filmmusik

1.15. Die Bedeutung der Arbeit für die Kunst der Filmmusik

1.16. Die Bedeutung der Arbeit für die Kunst der Filmmusik

1.17. Die Bedeutung der Arbeit für die Kunst der Filmmusik

1.18. Die Bedeutung der Arbeit für die Kunst der Filmmusik

THE DEVELOPMENT OF THE
THEORY OF THE

THEORY OF THE

THEORY OF THE

THEORY OF THE

THEORY OF THE

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG
2. GRUNDLAGEN ZUR BESTIMMUNG DER NIEERENFUKTION DURCH CLEARANCEUNTERSUCHUNGEN
 - 2.1 Definition des Clearancebegriffes
 - 2.2 Verschiedene Methoden zur Bestimmung der Nierenfunktion durch Clearanceuntersuchungen
 - Substanzen zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate.
 - Glomerulär filtrierte und tubulär sezernierte Substanzen.
 - Vorwiegend tubulär sezernierte Substanzen
 - 2.3 Zur Radiomarkierung geeignete Substanzen
 - Markierungsnuklide
 - Vorwiegend glomerulär filtrierte Radiopharmaka
 - Vorwiegend tubulär sezernierte Radiopharmaka
 - 2.4 Clearanceuntersuchungen
 - 2.5 Nuklearmedizinische Clearancebestimmung
 - Klassische Methode
 - Indirekte Methode der Clearancebestimmung
 - Kompartimentanalyse der Plasmaverschwindkurve
 - Externe Messung der Plasmaverschwindkurve
 - Clearancebestimmung nach Tauxe
 - Clearancebestimmung am teilabgeschirmten Ganzkörperzähler
 - Seitengetrennte Clearancebestimmung nach Oberhausen

2.6 Normalbereiche

3. PROBLEMSTELLUNG

4. METHODIK

4.1 Patientengut

4.2 Versuchsaufbau mit Meßanordnung

Gammakameraauswertung mit Konfiguration und Auswertung

Memologkonfiguration mit Auswertung

4.3 Programmaufbau

4.4 Verwendete Formeln

4.5 Technische Daten des Memolog-500 und der CdTe-Halbleiterdetektoren

Memolog - 500

CdTe-Detektoren

4.6 Durchführung

Patientenvorbereitung und Untersuchung

4.7 Statistische Auswertung

5. ERGEBNISSE

5.1 Vergleich der verwendeten Auswertemethoden

5.2 Vergleich der Gammakameraauswertung mit der Memologauswertung nach den Oberhausen-Tabellen

5.3 Vergleich der Gammakameraauswertung nach den Oberhausen-Tabellen mit der Memologauswertung nach der Formel von Oberhausen

6. DISKUSSION

6.1 Methodenkritik

Allgemeine Kritik am OIH - Clearanceverfahren

Beeinflußung der Clearancewerte durch den
Bezug auf die Schulterregion

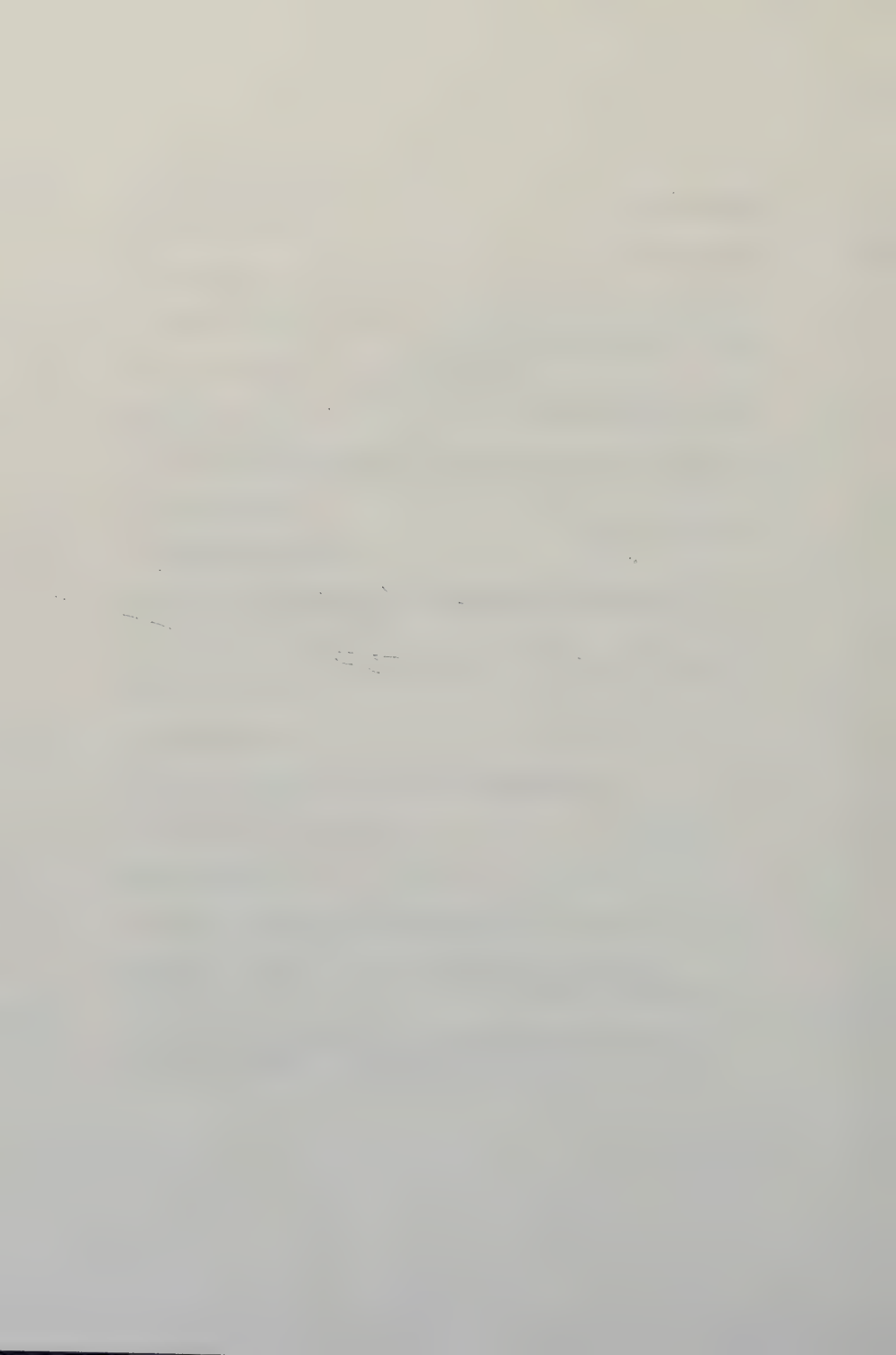
Beeinflussung der Clearancewerte durch die
Tabellennachbildung

Kritische Beurteilung der Memologauswertung und
ihre klinische Verwendungsmöglichkeit

7. ZUSAMMENFASSUNG

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

Anhang: Zeichenerklärung für die Flußdiagramme



1. Einleitung

Zwischen den zeitaufwendigen und relativ ungenauen klassischen Methoden der Nierenclearancemessung mit Urinsammlung und den relativ teuren Methoden mit Gammakamera, Ganzkörpermeßstand nach Oberhausen oder der Körpersondenmeßtechnik klafft eine Lücke. Diese könnte mit der Entwicklung von CdTe-Halbleiterdetektoren, die mit einer tragbaren Speichereinheit verbunden sind, geschlossen werden.

Die Halbleiterminidetektoren bieten gegenüber den herkömmlichen, stationären Geräten den Vorteil, nicht ortsgebundene Strahlenmessungen auch dann durchzuführen, wenn der Patient bettlägerig ist. Andererseits dürften Bewegungsartefakte durch die Befestigung der Detektoren auf der Haut ausschließbar sein. Auf die ungenaue und manchmal nicht durchzuführende Harnsammlung kann verzichtet werden.

Klinische Relevanz könnte die vereinfachte Clearancebestimmung des tubulär sezernierten ^{131}I -Jodhippurans vor allem bei Intensivpatienten oder in der Pädiatrie haben. Voraussetzung dafür ist eine enge Korrelation mit den standardmäßig gewonnenen ^{131}I -Jodhippuran-Clearancewerten. Es sollte geprüft werden, ob eine ausreichende Übereinstimmung der Resultate mit der herkömmlichen Methode besteht. Darüberhinaus sollten die erforderlichen Programme für eine kleinrechnergestützte Auswertmethode entwickelt werden, die den Zeitaufwand der rechnerischen Analyse auf ein praxisorientiert vertretbares Maß reduzieren.

2. Grundlagen zur Bestimmung der Nierenfunktion durch Clearanceuntersuchungen

Die Nieren sind zentrale lebenswichtige Organe, deren Aufgabe es ist, durch Filtration, Sekretion und Resorption den Organismus in einem lebensfähigen Zustand zu erhalten. Die beiden Ausscheidungsmechanismen der Niere sind die glomeruläre Filtration und die tubuläre Sekretion.

Unter glomerulärer Filtration versteht man das Abpressen von Plasmawasser in den Glomerula der Bowmannschen Kapsel, die tubuläre Sekretion ist die aktive Ausscheidung von Substanzen durch die Tubuluszellen.

Die glomeruläre Filtration kann mit Substanzen gemessen werden, die nur filtriert und nicht resorbiert oder sezerniert werden.

Bei der tubulären Sekretion erfolgt die Bestimmung über Substanzen, die ausschließlich über die Nieren ausgeschieden und nicht rückresorbiert werden.

Mit Clearanceuntersuchungen erhält man einen aussagekräftigen Parameter über die Leistungsfähigkeit und die Funktion der Nieren, bevor es zu einer Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen im Serum kommt.

2.1 Definition des Clearancebegriffs

Die Clearance einer Substanz ist das Flüssigkeitsvolumen, das pro Zeiteinheit von dieser Substanz geklärt wird.

2.2 Verschiedene Methoden zur Bestimmung der Nierenfunktion durch Clearanceuntersuchungen

Substanzen zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR):

Inulin

Das physiologisch inerte Inulin wird nahezu ausschließlich glomerulär filtriert (60), es gilt als die klassische Methode zur Quantifizierung der GFR. Da die Inulinclearance in einem weiten Bereich von der Plasmakonzentration unabhängig ist (61), gilt sie als Bezugsstandard für alle glomerulär filtrierten Substanzen. Zur Erzielung eines konstanten Plasmaspiegels ist eine Dauerinfusion nötig. Die exakte Bestimmung der Urinkonzentration und des Urinzeitvolumens wird mit einer Harnblasenkatheterisierung durchgeführt.

Polyfruktosan-S

Polyfruktosan ist ein inulinähnliches Polyfruktosaccharid, das tubulär weder sezerniert noch reabsorbiert wird und sich deshalb für die GFR ebenso gut wie Inulin eignet (31, 61). Die Vorteile des Polyfruktosans sind die gute Wasserlöslichkeit und die Alkalistabilität, was die labortechnische Handhabung wesentlich vereinfacht. Der Untersuchungsgang wird nach der gleichen Methode wie bei Inulin durchgeführt.

Glomerulär filtrierte und tubulär sezernierte Substanzen:

Kreatinin

Die Methode der endogenen Kreatininclearance bietet den Vorteil, daß, da es ein normales Stoffwechselprodukt ist, eine konstante Plasmakonzentration vorliegt. Dadurch erübrigt sich eine Dauerinfusion. Die Berechnung der Clearance erfolgt wie bei Inulin. Aufgrund der einfachen Durchführbarkeit ist die Methode als Routineuntersuchung weit verbreitet. Im Vergleich liefert die Kreatininclearance, durch die von der Plasmakonzentration abhängige, zusätzliche tubuläre Sekretion, höhere Werte als die Inulinclearance.

Sie kann daher nicht ohne Einschränkung als quantitativer Parameter für die GFR herangezogen werden.

Vorwiegend tubulär sezernierte Substanzen:

Paraaminohippursäure (PAH)

Die PAH hat sich gegenüber anderen Substanzen als überlegen erwiesen (60), da sie überwiegend tubulär sezerniert wird. Die renale Extraktion beträgt 93 % (87 - 100%). Bei eingeschränkter Nierenfunktion, wenn die PAH-Clearance weniger als $300 \text{ ml/Min.} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ beträgt, ist die PAH-Extraktion eingeschränkt (7 - 8%). Außerdem sinkt die Extraktion von PAH bei stark herabgesetzter Erythrozytenkonzentration. Die Durchführung der PAH-Clearance erfolgt in klassischer Technik mit konstantem Plasmaspiegel und Harnblasenkatheterisierung (01).

2.3

Zur Radiomarkierung geeignete Substanzen

Die genannten Clearanceuntersuchungen haben sich, mit Ausnahme der endogenen Kreatininclearance wegen der Gefährdung des Patienten durch iatrogen aufsteigende Infektionen sowie wegen des Aufwandes in der Routinediagnostik, nicht durchgesetzt. Die seitengesetzte Clearance kann bei diesen Verfahren nur durch Katheterisierung der Ureteren durchgeführt werden. Aus diesem Grund war man bestrebt, andere Verfahren zur Anwendung zu bringen, wie zum Beispiel die Clearance mit radioaktiv markierten Substanzen.

Markierungsnuklide

Eigenschaften eines idealen Radionuklids (90):

1. Reiner Gammastrahler
2. Geeignete Energie (100-400keV)
3. Kurze Halbwertszeit
4. Unbeschränkte Verfügbarkeit
5. Leichte und schnelle Reindarstellung
6. Eignung für Synthesen zur Markierung von Pharmaka

Forderung an ein radioaktiv markiertes Pharmakon (90):

1. Einfache und schnelle Herstellung
2. Hohe radiochemische Reinheit
3. Selektivität für ein bestimmtes Organ oder System
4. Geeignete biologische Halbwertszeit
5. Möglichst optimale diagnostische Aussage
6. Möglichst geringe Strahlenexposition des Patienten.

Als Markierungsnuklide werden vor allem ^{131}J , ^{125}J und ^{123}J verwendet.

^{131}J

^{131}J besitzt eine Halbwertszeit von 8,06 Tagen und wandelt sich in $^{131}\text{Xenon}$ um. Hierbei wird eine β -Strahlung von 610 keV und eine hochenergetische Gammastrahlung von 364 keV, 624 keV und 720 keV emittiert.

Die Hauptlinie von 364 keV wird bei der Clearance-untersuchung gemessen.

^{131}J erfüllt in mehrfacher Hinsicht nicht die Anforderungen an ein ideales Radionuklid, es ist z.B. kein reiner Gammastrahler und hat eine lange physikalische Halbwertszeit.

^{125}J

^{125}J hat eine Halbwertszeit von 60 Tagen, wobei es unter reiner Gammastrahlenemission in ^{125}Te umgewandelt wird. Die niederenergetische Gammastrahlung beträgt 27 keV.

Auch hier sind wiederum die lange Halbwertszeit von 60 Tagen und die nicht unbeschränkte Verfügbarkeit von Nachteil, ausserdem ist der Nachweis bei tiefer liegenden Organen nicht möglich.

^{123}J

^{123}J hat eine Halbwertszeit von 13,3 Std. sowie eine reine Gammastrahlenemission durch Elektroneneinfang von 159 keV.

^{123}J ist durch die relativ kurze Halbwertszeit, die reine Gammaemission, die geeignete Energie von 159 keV und die geringe Strahlenbelastung für den Patienten das geeignetste von den hier dargestellten Markierungsnukliden. Die praktische Handhabung kann aufgrund der Halbwertszeit von 13,3 Std., Probleme aufwerfen.

Vorwiegend glomerulär filtrierte Radiopharmaka:

Inulin*

Die Markierung von Inulin bzw. seiner Abkömmlinge ist möglich mit C, Cr, Hg und J. Sie zeigen teils eine chemische Heterogenität und teils eine unbefriedigende Stabilität (02, 10, 40, 93, 94, 104). Die mit β -Strahlern markierten Substanzen haben wegen dem erforderlichen meßtechnischen Aufwand keine klinische Bedeutung (32, 58, 77).

Vitamin-B₁₂*

Die Verwendung von radioaktivem Kobalt Vitamin B₁₂ ist erst nach einer vorherigen Absättigung der Plasmabindungskapazität durch Gabe von inaktivem Vitamin B₁₂ möglich (02, 10, 23, 37, 80) und ohne klinische Relevanz.

Markierte Röntgenkontrastmittel

Die mit Jodisotopen markierten Kontrastmittel haben sich zur Bestimmung der glomerulären Filtration bewährt. Bei mit ^{131}J markierten Kontrastmitteln müssen die durch Autoradiolyse freiwerdenden Jodidanteile gesondert bestimmt werden (02, 04, 10, 17, 25).

^{51}Cr -Äthylendiamintetraacetat (EDTA)

Das ^{51}Cr -EDTA wird im allgemeinen als guter Ersatzindikator anstelle des Inulins für die Bestimmung der GFR verwendet. Es weist aufgrund seiner hohen Komplexitätskonstanten eine hohe invitro- und invivo-Stabilität auf (02, 08, 11, 19, 24, 28, 36, 37, 50, 51, 55, 58, 64, 70, 71, 79, 95, 97, 103, 104).

Im Vergleich mit Untersuchungen mit Inulin wurden im steady-state von verschiedenen Autoren geringere Clearancewerte gefunden (24, 55, 104). Eine tubuläre Sekretion liegt nicht vor (22). Die Plasmaverschwindkurve nach i.V. Injektion verläuft biphasisch, was auf ein Zweikompartmentssystem hinweist. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 50 bis 75 Min. Der zugehörige Verteilungsraum ist mit 12 bis 13 % des Körpergewichts kleiner als der von Inulin. Die lange physikalische Halbwertszeit des ^{51}Cr (27,8 Tage) ist vorteilhaft. Hier entsteht eine reine Gammastrahlung mit einer Linie größter Intensität bei 324 keV, die externen Messungen gut zugänglich ist (51). Die Belastung ist aufgrund der effektiven Halbwertszeit gering, da nach 24 Std. 95 % ausgeschieden sind.

Vorwiegend tubulär sezernierte Radiopharmaka:

Tritiummarkierte Paraaminhippursäure (PAH*)

Die mit Tritium markierte PAH ist ein β -Strahler und erfordert wegen der geringen Reichweite seiner Strahlung einen Flüssigkeitsscintillationszähler. Für Clearanceuntersuchungen mit externen Messungen ist die Substanz nicht geeignet. Die Kinetik der tritiummarkierten PAH ist weitgehend übereinstimmend mit der PAH-Clearance bei konstanter Infusion. Die Strahlenbelastung ist bei Verwendung von ^3H -PAH sehr gering (47, 48, 49). Die Untersuchung ist wegen der nicht möglichen externen Messung und der nur durch Katheterisierung der Ureteren möglichen Seitentrennung im Routinegebrauch nicht praktikabel.

Orthojodhippursäure (OIH*)

Die gute Möglichkeit der Markierung der Orthojodhippursäure mit radioaktivem Jod hat dieser Methode den Vorrang gegeben. Die Methode der Markierung baut sich auf dem Isotopenaustausch auf. Die Abspaltung von freiem, radioaktivem Jod aus dem Molekül ist weniger als 1 % der Gesamtradioaktivität (34, 46).

Die Eiweißbindung von OIH wurde je nach verwendeter Bestimmungsmethode unterschiedlich angegeben und zwar in Werten zwischen 3 und 80 % (78, 81, 108), die wahrscheinlichsten Werte liegen bei 3% (81). Die Bindung ist in vivo leicht reversibel (81, 108). Die Orthojodhippursäure wird zu ca. 80 % im proximalen Tubus sezerniert und zu ca. 20 % glomerulär filtriert. Eine Absorption oder extrarenale Elimination liegt im wesentlichen nicht vor. Die Substanz zeigt eine rasche Durchmischung im Verteilungsraum (80).

Eine Abnahme der Clearance bei fallendem Plasmaspiegel und bei zunehmendem zeitlichen Abstand vom Zeitpunkt der Injektion ist mit großer Wahrscheinlichkeit durch schnelle Verschiebung der Clearancesubstanz zwischen Intra- und Extrazellulärraum bedingt (47, 68, 69, 82, 84). Die renale Extraktion ist aus dem Blut um ca. 16 % geringer als die Extraktion von PAH (08, 29, 34, 55, 70, 71, 81).

2.4

Clearanceuntersuchungen

Die Nierenclearance ist nach der klassischen Methode ein virtuelles Plasmavolumen, das infolge eines renalen Eliminationsprozesses in einer Zeiteinheit von einer bestimmten nierenpflichtigen Substanz geklärt wird (63, 01). Bei Verwendung von geeigneten Radiopharmaka gelang eine mit dieser Vorstellung übereinstimmende Definitionsgleichung für die Clearance (68). Die Voraussetzung für die Gleichung ist, daß die Ausscheidungsgeschwindigkeit der Substanz, infolge renaler Elimination, proportional der im Plasma vorhandenen Menge der Substanz ist.

$$dm/dt = -m_1 \cdot \alpha \quad (1)$$

m = Gesamtmenge der Substanz im Organismus

m_1 = Menge der Substanz im Plasma

α = Ausscheidungskonstante der Nieren

Die Substanzmenge im Plasma (m_1) setzt sich zusammen aus der Plasmakonzentration der Substanz (C_p) multipliziert mit dem Plasmavolumen (V_p). Daraus folgt:

$$-dm/dt = -C_p * V_p * \alpha \quad (2)$$

Das Produkt ($V_p * \alpha$) stellt die Clearance nach der klassischen Definition dar.

$$-dm/dt = Cl * C_p \quad (3)$$

Diese Gleichung gilt nur bei fortlaufender Messung der Clearancesubstanz im Plasma.

Ist diese Möglichkeit nicht gegeben, z.B. bei Clearanceuntersuchungen ohne radioaktiv markierte Substanzen, bei denen eine Plasmakonzentrationsabnahme pro Zeiteinheit mit nicht genügend genauer Sicherheit bestimmt werden kann, und um die Clearance aus der Plasmakonzentration und der pro Zeiteinheit im Urin ausgeschiedenen Substanzmenge ermitteln zu können, muß die Gleichung (3) in integrierter Form verwendet werden.

$$m_2 - m_1 = Cl * \int_{t_1}^{t_2} C_p \quad (4)$$

Die Berechnung des Integrals vereinfacht sich, wenn der Plasmaspiegel konstant gehalten wird. Die im Zeitraum $t_1 - t_2$ im Urin ausgeschiedene Menge an Clearancesubstanz entspricht $m_1 - m_2$ (63). Daraus ergibt sich die Clearanceformel für die Bestimmung im Fließgleichgewicht:

$$Cl = \frac{C_u * V_u}{C_p * (t_2 - t_1)} \quad (5)$$

C_u = Konzentration der Substanz im Urin
 V_u = Urinvolumen im Untersuchungszeitraum

2.5 Nuklearmedizinische Clearancebestimmung

Die klassische Methode:

Die klassische Methode beinhaltet die Clearanceuntersuchung mit Dauerinfusion und Harnblasenkatheter (12, 13).

Die Vorteile gegenüber chemischen Untersuchungsmethoden:

- Genauere Auswertung durch Radioaktivitätsmessung
- Schneller durchführbare Kontrolle einzelner Plasmaproben
- Regulierbare Infusionsgeschwindigkeit zur Konstanterhaltung des Plasmaspiegels (27, 38, 39, 98).

Die Berechnung erfolgt durch die Formel (5).

$$Cl = \frac{C_u \cdot U_u}{C_p} \quad (6)$$

Mit den Einheiten:

C_u in Imp / (min * ml)

C_p in Imp / (min * ml)

U_u in ml / min

Cl in ml / min

Indirekte Methode der Clearancebestimmung:

Methode der konstanten Infusion

Als größte Fehlerquelle stellte sich bei der klassischen Methode die Urinsammlung heraus. Um diese zu vermeiden, führte die Entwicklung zur indirekten Clearancemethode mit konstanter Infusion. Darunter versteht man einen Gleichgewichtszustand einer durch Dauerinfusion zugeführten Substanzmenge die gleich der im Urin ausgeschiedenen Substanzmenge ist.

Es ergibt sich daraus die Gleichung:

$$Cl = \frac{m}{C_p \cdot (t_2 - t_1)} \quad (7)$$

m = die im Zeitraum $t_2 - t_1$ infundierte Substanzmenge, sie entspricht der im Urin ausgeschiedenen Substanzmenge.

Die Nachteile dieses Verfahrens sind sowohl die Notwendigkeit der Herstellung eines konstanten Plasmaspiegels, als auch der Konzentrationsausgleich zwischen vasalem und interstitiellem Raum.

Kuni und Graul bescheinigten dieser Methode mangelnde Praktikabilität (50, 52). Andere Autoren (47, 48, 49, 93, 98) fanden im Tierversuch mit der konventionellen Inulin bzw. PAH Clearance gut übereinstimmende Ergebnisse.

Slope Clearance mit und ohne Urinsammlung

Die Weiterentwicklung der Clearancebestimmung führte, um die Schwierigkeiten der Konstanthaltung der Plasmakonzentration und des Konzentrationsgleichgewichts zwischen vasalem und interstitiellem Raum zu umgehen, zur Methode der Clearancebestimmung mit fallendem Plasmaspiegel (Slope Clearance).

Slope Clearance mit Urinsammlung

Nach einmaliger Applikation der Clearancesubstanz in den Vasalraum nimmt die Plasmakonzentration (C_p) der Substanz mit der Zeit durch die renale Elimination ab. Setzt man C_p als Integral seiner Funktion in einem Zeitintervall in die Gleichung (5), so ergibt sich:

$$Cl = \frac{[m_u]_{t_1}^{t_2}}{\int_{t_1}^{t_2} \bar{C}_p \cdot dt} \quad (8)$$

m_u = die im Zeitraum $t_2 - t_1$ direkt ausgeschiedene Substanzmenge.

Die Fläche unter der Plasmaverschwindekurve wird dabei nach der Methode der kleinsten Quadrate berechnet. Genaue Ergebnisse bekommt man, wenn die Messungen der renalen Elimination über einen genügend langen Zeitraum erfolgen können, daher eignet sich die Methode zur Bestimmung der glomerulären Clearance (30). Die tubuläre Clearance mit Ortho-Jod-Hippuransäure ist, durch die viel kürzere zur Verfügung stehende Zeit für Urin- und Plasmasammlungen, mit Ungenauigkeiten behaftet.

Slope Clearance ohne Urinsammlung

Bei dieser Methode wird die Clearanceberechnung allein aus dem Verlauf der Plasmaverschwindekurve der als Bolus injizierten radioaktiven Substanz vorgenommen. Als Bezugsmenge wird statt der ausgeschiedenen Substanz Aktivitätsmenge im Urin die injizierte Radioaktivitätsmenge eingesetzt.

$$Cl = \frac{Q}{\int_0^{\infty} C_p(t) \cdot dt} \quad (9)$$

Q = injizierte markierte Substanzmenge

Kompartimentanalyse der Plasmaverschwindekurve:

Um die für den Kurvenverlauf bis zur vollständig renalen Elimination des Radiopharmazeutikums notwendigen Blutabnahmen möglichst klein zu halten, versuchte man den Kurvenverlauf mathematisch zu beschreiben (89). Die im halb-logarithmischen Maßstab nach der Zeit aufgetragene Plasmaverschwindekurve zeigt einen biphasischen Verlauf, der auf ein Mehrkompartmentsystem hindeutet (sh. Abbildung 1).

Das Zweikompartimentmodell

Hierbei wird angenommen, daß das zentrale Kompartiment (V_1) mit dem Kompartiment (V_2) über Verteilungs- und Rückverteilungsmechanismen in Verbindung steht. Die Substanz wird in das Kompartiment (V_1) injiziert, der Ausfluß aus dem System erfolgt wiederum aus dem Kompartiment (V_1) über das Kompartiment (V_3) (sh. Abbildung 2).

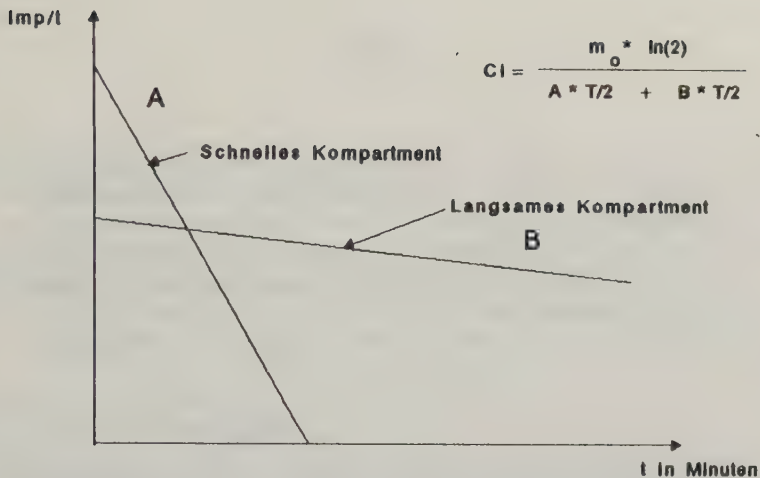


Abb. 1: Kompartimentanalyse

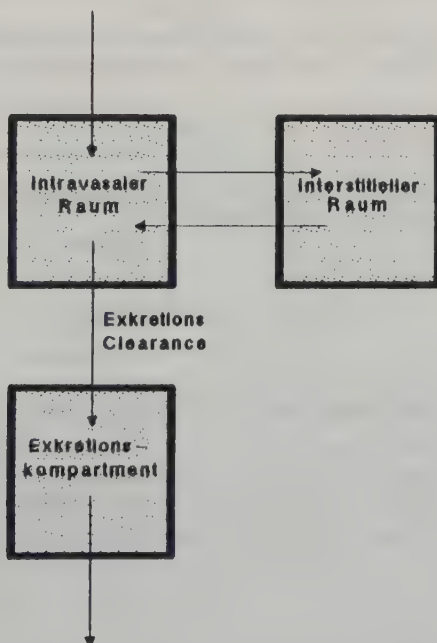


Abb. 2: Offenes Kompartmentsystem

Die erste Phase der biphasischen Plasmaverschwindkurve entsteht durch Mischungs-, Verteilungs- und Rückverteilungsmechanismen. Die zweite Phase des Kurvenverlaufs zeigt die Exkretionsclearance.

Die mathematische Beschreibung der Plasmaverschwindkurve wird durch die Gleichung als Summe zweier Exponentialfunktionen beschrieben:

$$C_p = A \cdot e^{-k_1 t} + B \cdot e^{-k_2 t} \quad (10)$$

Integriert man über den Zeitraum t_0 bis t_u ergibt sich:

$$\int_{t_0}^{t_u} C_p(t) dt = \frac{A}{k_1} + \frac{B}{k_2} \quad (11)$$

Die Eliminationskonstanten k können durch die Eliminationshalbwertszeiten $T_{1/2}$ beschrieben werden:

$$k_1 = \frac{\ln 2}{T_{1/2a}} \quad k_2 = \frac{\ln 2}{T_{1/2b}} \quad (12)$$

Setzt man die Gleichung (12) in die Gleichung (11) ein, so entsteht die Formel:

$$\int_{t_0}^{t_u} C_p(t) dt = \frac{A \cdot T_{1/2a} + B \cdot T_{1/2b}}{\ln 2} \quad (13)$$

Aus Gleichung (13) und (9) ergibt sich:

$$Cl = \frac{Q \cdot \ln 2}{A \cdot T_{1/2a} + B \cdot T_{1/2b}} \quad (14)$$

Die Parameter können graphisch oder rechnerisch ermittelt werden.

Das Zweikompartimentmodell gibt also die tatsächlichen Verteilungsverhältnisse der Clearance substanz nur annähernd wieder (106).

Für eine praktikable Lösung und eine ausreichend genaue Clearancemessung sind mehrere (mindestens vier) Blutentnahmen und eine geeignete Substanz nötig (04, 11, 19, 20, 33, 50, 52, 57, 59, 70, 95, 96, 102).

Einkompartimentmodell

Eine Vereinfachung stellt die Vernachlässigung des schnellen Kompartments, das den Abstrom von V_1 nach V_2 sowie die Durchmischung repräsentiert, dar.

Die Clearanceformel reduziert sich auf:

$$Cl = \frac{Q \cdot \ln 2}{B \cdot T\frac{1}{2}} \quad (15)$$

B = rückextrapolierte Konzentration der Clearance substanz zum Zeitpunkt der Injektion (t_0).

$T\frac{1}{2}$ = Eliminationshalbwertszeit

Die Methode hat sich sowohl zur Bestimmung der tubulären (05, 35, 87) als auch der glomerulären Nierenfunktion (11, 28, 35, 64, 70, 103) bewährt.

Externe Messung der Plasmaverschwindekurve:

Messung über dem Blutpool

Um die Plasmaverschwindekurve zu ermitteln, kann über dem Kopf, dem Herzen oder der Schulter die Abnahme der Radioaktivität bestimmt werden. Es ist darauf zu achten, daß die Nieren, die Harnleiter und die Blase nicht im Überwachungsfeld liegen. Um die Kurve zu normieren sind beim Zweikompartimentsystem zwei Blutentnahmen, beim Einkompartimentsystem eine Blutentnahme nötig (06, 07, 40, 148).

Messung über der Harnblase

Mit der externen Messung der in der Harnblase angereicherten Aktivität sowie mit einer Plasmakonzentrationsmessung und unter Annahme eines bekannten, exponentiellen Abfalls der Plasmaverschwindkurve, kann die Clearance nach Formel (5) berechnet werden (02,11).

Clearancebestimmung nach Tauxe:

Das theoretische Verteilungsvolumen einer Clearancesubstanz kann berechnet werden als das Verhältnis der zugeführten Substanz zur Höhe des Plasmaspiegels zu jedem beliebigen Zeitpunkt nach der Applikation. Es bestehen zu bestimmten Zeiten ausgezeichnete Korrelationen der Größe dieses virtuellen Verteilungsraumes mit der GFR bzw. dem ERPF (26, 41, 100, 101).

Die Untersuchungen wurden mit ^{125}I -Hippuran, Diatrizoat und ^{51}Cr -EDTA durchgeführt und mit der Standard-Inulin bzw. PAH-Clearance, bzw. der Zweikompartment-slope-Clearance verglichen, es ergab sich eine Regressionsgleichung in der Form:

$$Y = A + Bx + Cx \quad (16)$$

$$Y = \text{OIH-Clearance}$$

$$x = \frac{Q}{C_p(t)} \quad (17)$$

Die Koeffizienten A, B und C sind empirisch ermittelte Werte (sh. Abbildung).

Der Vorteil dieses Verfahrens ist, daß mit einer einzigen Blutentnahme zu einer bestimmten Zeit nach Injektion der Clearancesubstanz die Clearance ermittelt werden kann. Ein Nachteil ist die relativ lange Untersuchungszeit.

Clearancebestimmung am teilabgeschirmten Ganzkörperzähler:

Bei Verwendung einer Ganzkörpermeßgeometrie, wie sie zuerst von Oberhausen und Roman (68) angegeben wurde, entfallen die klassischen Clearanceprobleme. Die durch einmalige Injektion im Körper befindliche Gesamtaktivität wird durch fortlaufende Messung, wobei die Nieren- und Blasenegend mit Blei abgedeckt ist, erfaßt und daraus eine Kurve erstellt. Dabei wird die Steigung dm/dt der Ganzkörperretentionskurve zum Zeitpunkt der Blutabnahme durch Differenzieren der Kurve berechnet.

Aus dieser Steigung läßt sich, zusammen mit der Plasmakonzentration, die Clearance nach der Gleichung (3) direkt berechnen (68, 71)(sh. Abbildung 3).

Diese Technik kann unter Beibehaltung des Untersuchungsprinzips ohne wesentliche Genauigkeitsverluste erheblich vereinfacht werden, wenn man anstelle des Ganzkörperzählers eine Schulter- oder Kopfsonde anwendet. Aus Kontrollgründen ist es sinnvoll, die Clearance nicht nur zu einem, sondern zumindest zu zwei Zeitpunkten zu berechnen. Dementsprechend sind außer der Aufnahme der Ganzkörperkurve auch zwei Blutentnahmen erforderlich (70).

Rüstet man den teilabgeschirmten Ganzkörperzähler noch zusätzlich mit zwei Nierensonden aus, so kann gleichzeitig auch ein Isotopenprogramm aufgenommen werden. Oberhausen erstellte Tabellen zur vereinfachten Bestimmung der Steigung der Retentionskurve. Diesen Tabellen liegt eine große Anzahl von Clearancekurven mit teilabgeschirmtem Ganzkörperzähler zugrunde (70, 72, 88, 91).

$$Cl = \frac{dm/dt * Q * F * 1,73}{C_p * m_o * K_0} \quad (18)$$

- Q = injizierte Aktivität (Imp/min)
- m_o = extrapolierter Anfangswert der Retentionskurve zum Zeitpunkt der Injektion
- C_p = Plasmaaktivität zum Zeitpunkt der Blutabnahme
- F = Geometriefaktor (Bohrloch)
- K_0 = Körperoberfläche

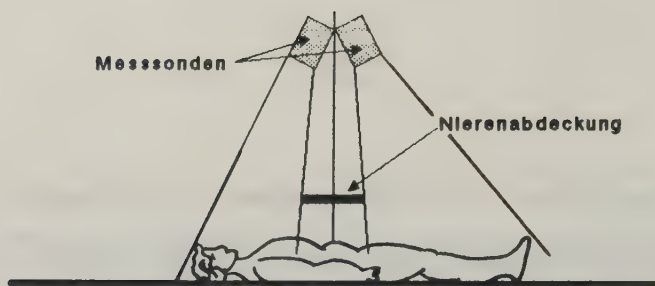


Abb. 3: Messanordnung nach Oberhausen

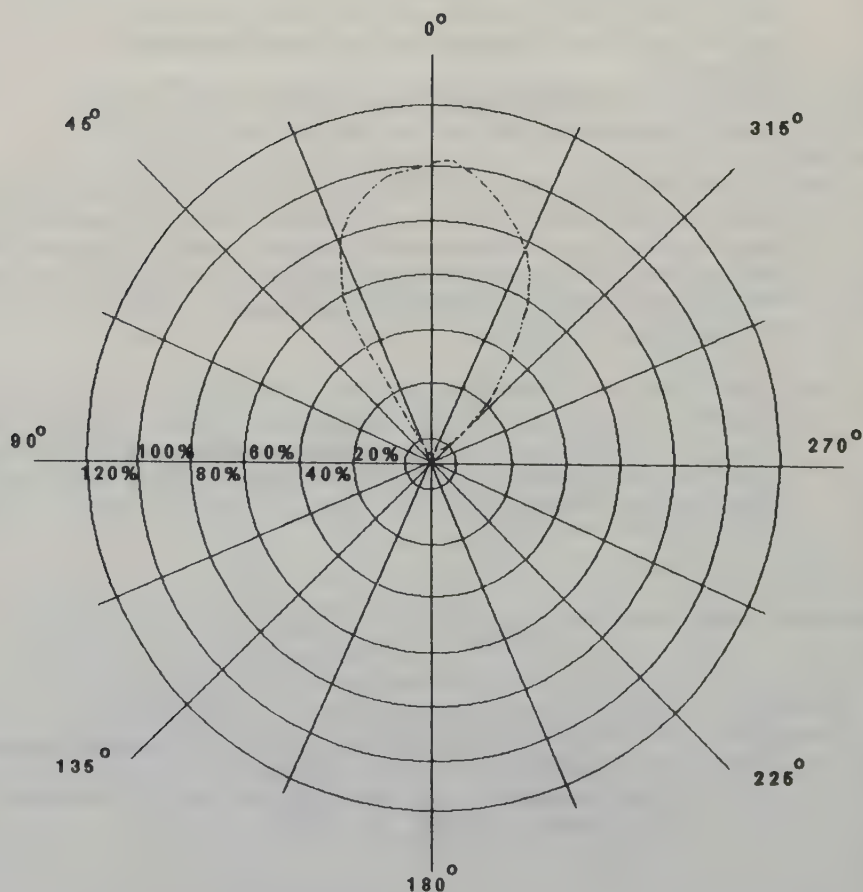


Abb. 4: DIRECTIONAL CHARACTERISTICS TE-101

Aus dem Verhältnis der Kurvenhöhe zum Zeitpunkt 12 und 24 Minuten p.i. wurde die Steigung S ($dm/dt/m_0$) mit Hilfe der Oberhausen-Tabellen ermittelt und in die Formel eingesetzt:

$$Cl = \frac{S * Q * f * 1,73}{C_p * KO} \quad (19)$$

Der gemittelte Wert von zwei Blutabnahmen mit zwei Clearancebestimmungen wurde für ausreichend angesehen.

Seitengetrennte Nierenclearance nach Oberhausen:

Der teilabgeschirmte Ganzkörperzähler mit zwei Nierensonden und Aufnahme eines Isotopenprogramms bei der tubulären Sekretion von 131 Jodhippursäure ermöglicht in Kombination mit der Gesamtclearance eine Berechnung der seitengetrennten Clearance. Hierzu wird der Anfangsteil in der zweiten Phase des Isotopenprogramms benutzt (90, 45). Der Verlauf der zweiten Phase ist im einzelnen durch folgende Faktoren bestimmt:

- durch die selektive Anreicherung der OI-Hippursäure in der Niere
- durch den Abfall der Serumaktivität durch die Diffusion der aktiven Substanz in dem Extrazellulärraum im Sichtfeld des Detektors

Der zweite Faktor stellt ein verkleinertes Abbild der oben beschriebenen Ganzkörperkurve dar. Bestimmt man nun die Fläche, die vom Anfangsteil der zweiten Phase des Nephrogramms sowie der im Sichtfeld des Detektors entsprechend verkleinerten Ganzkörperkurve umschlossen wird (für die Zeit von 45 Sek. bis 2 Min. 50 Sek.), so kann man diese mit der sekretorischen Leistung der Niere gleichsetzen.

Die Annahme gilt sofern als in diesem Zeitraum noch keine Aktivität aus dem Nierenhohlraumssystem abgefließen ist (65). Der prozentuale Anteil dieser Fläche einer Niere zur Summe der Fläche beider Seiten ergibt dann ein Maß für die seitengetrennte Sekretionsleistung (43, 45, 70, 71, 72).

Bei dem Verfahren nach Oberhausen wird durch die Benutzung der Ganzkörperkurve eine Korrektur der Nierenkurve um die Blutuntergrundaktivität und der extrarenalen Clearancevorgänge vorgenommen. Unterbleibt eine solche Korrektur, wie z.B. bei dem Verfahren nach Taplin bzw. Pixberg (80, 83, 84), so kann das zu einer systematischen Unterschätzung der schlechteren Niere führen.

2.6 Normalbereiche

Normierung auf die Standardkörperoberfläche:

Um die Clearancedaten verschiedener Personen vergleichen zu können, erfolgt eine Normierung auf die Standardkörperoberfläche von 1,73 qm. Diese Körperoberfläche wird beim Erwachsenen relativ leicht aus der Größe und dem Gewicht bestimmt und korreliert mit der Nierenfunktion (61).

$$OF = \text{Gewicht}^{0.425} \times \text{Größe}^{0.725} \times 71,48 \quad (20)$$

G = Gewicht in kg

GR = Größe in cm

Alters- und Geschlechtsabhängigkeit von Clearancewerten:

GFR und ERPF zeigen eine deutliche Altersabhängigkeit. In den beiden ersten Lebensjahren erfolgt eine kontinuierliche Zunahme der Partialfunktionen, wobei die Filtrationsfunktion noch erhöht ist.

Vom 3. bis 17. Lebensjahr bleibt die Nierenfunktion konstant, um danach bis zum Lebensende kontinuierlich abzusinken (~ 3 ml/Jahr). Dieses Absinken erfolgt bei Frauen früher als bei Männern (14, 16, 21, 42, 54, 92, 105, 107).

Die untere Normgrenze liegt 20 % unterhalb der durch die Regressionsgleichung angegebenen altersentsprechenden Normalmittelwerte (38). Die Berechnung für die OI-Hippuranclearance erfolgt nach folgenden Gleichungen (14, 15, 16, 17, 92, 105):

Männer: 15 - 20 Jahre:

$$Y = 496 + 4,5 * \text{Alter} \quad (21)$$

> 20 Jahre:

$$Y = 670 - 3,3 * \text{Alter} \quad (22)$$

Frauen: 15 - 20 Jahre:

$$Y = 674 - 5,0 * \text{Alter} \quad (23)$$

> 20 Jahre:

$$Y = 618 - 3,3 * \text{Alter} \quad (24)$$

3. Problemstellung

Ziel dieser Arbeit war für die vorhandene Hardware (CdTe-Halbleiterdetektoren, Festspeicher Memolog-500, Interface-adapter, Rechner, Drucker und Plotter) eine benutzerfreundliche Software zuschaffen.

Die Programme sollten in einer auf Kleinrechnern benutzten Programmiersprache, z.B. Basic, erstellt werden und eine Speicherung der Personal- und Meßdaten sowie eine komplette Clearanceberechnung mit Kurvenplot und Protokoll ermöglichen.

Um die Memologkonfiguration einzusetzen mußte außerdem eine vergleichende Untersuchung zwischen der mit den CdTe-Halbleiterdetektoren aufgenommenen und über Kleinrechner ausgewerteten Clearance und den standardmäßig mit einer Gammakamera gewonnenen Clearancewerten vorgenommen werden.

4. Methodik

4.1 Patientengut

Es wurden die Daten von 69 Patienten im Alter zwischen 14 und 77 Jahren ausgewertet. Die Patienten wurden nicht nach klinischen oder laborchemischen Parametern ausgewählt. Das Patientengut setzte sich zusammen aus stationären und ambulanten Patienten, die in der nuklearmedizinischen Abteilung einer ^{131}I -Jodhippuran-Clearanceuntersuchung unterzogen wurden.

4.2 Versuchsaufbau mit Meßanordnung

Gammakamera mit Konfiguration und Auswertung:

Die als Referenzmethode verwendete Konfiguration bestand aus einer Picker Dyna.II Gammakamera mit einem angeschlossenen Auswertesystem vom Typ Cineszintigraphiesystem Inter-technique. Zusätzlich wurde die Plasmaverschwinderate mit einer am Hinterkopf positionierten und kollimierten Szintillationssonde vom Typ Picker-Ortec aufgenommen (sh. Abbildung 5).

Die Auswertung erfolgte nach der Methode von Oberhausen unter Verwendung eines Algorithmus, der die Oberhausen-Tabellen nachbildete.

Memologkonfiguration und Auswertung:

Die Datenerfassung erfolgte über zwei CdTe-Halbleiterdetektoren, die an einem tragbaren Halbleiterspeicher angeschlossen waren. Die erfaßten Daten wurden über die Ausleseinheit Memoscan-500 und über einen IEEE-Interface-Adapter an einen mit IEEE-Bus ausgestatteten Kleinrechner weitergeleitet.

Die Auswertung erfolgte durch ein Basic Programm. Der Kleinrechner verfügte über ein Doppelfloppylaufwerk sowie über einen Drucker und einen Plotter (sh. Abbildung 6).

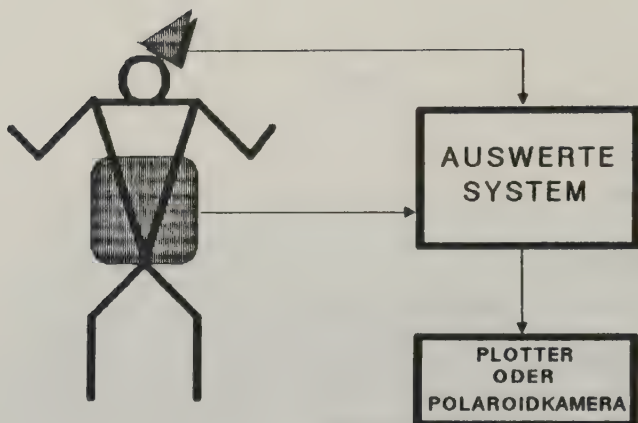


Abb. 5: Gammakamerakonfiguration mit Auswertesystem

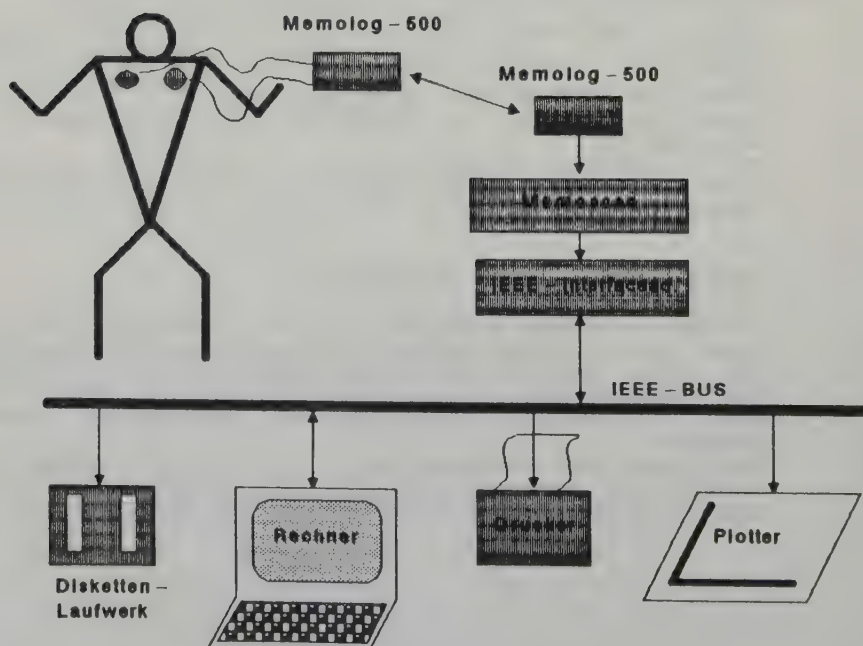


Abb. 6: MEMOLOGKONFIGURATION

4.3 Programmaufbau

Das Programm ist nach dem Overloadprinzip aufgebaut, die Auswahl und Ansprünge der Unterprogramme erfolgen über ein Menüprogramm.

Die Daten vom Memolog werden zuerst mit den Patientendaten gekoppelt und auf Floppy gesichert. Zur Verarbeitung ruft der Benutzer die Daten von der Floppydisk ab und führt sie einem wählbaren Auswertungsmodus zu.

Die Daten kann man wahlweise ausdrucken, als Kurve plotten, oder als Endergebnis der Clearance abspeichern. Alle Ergebnisse werden auf der Diskette dem Patienten zugeordnet gespeichert und somit einer gemeinschaftlichen Auswertung zugeführt.

Programm: "Menue"

Der Einstieg in die Memologauswertung erfolgt durch das Menüprogramm (sh. Abbildung 7).

Die Wahlmöglichkeiten sind:

1. Memolog zur Diskette
2. Memolog Daten von Diskette zum Ausdruck
3. Memolog Daten von Diskette zum Auswerten
4. Memolog Kameraergebnisse eingeben
5. Memolog Ergebnisse zur Auswertung
6. Memolog Korrelation
7. Memolog Patientendaten korrigieren
(Erfassungsfehler)
8. Memolog Pilotsektor (Datensicherung)
9. Ende der Verarbeitung

Nach der Auswahl erfolgt automatisches Laden des gewählten Programms (sh. Abbildung 8 und 9).

Menue Programm

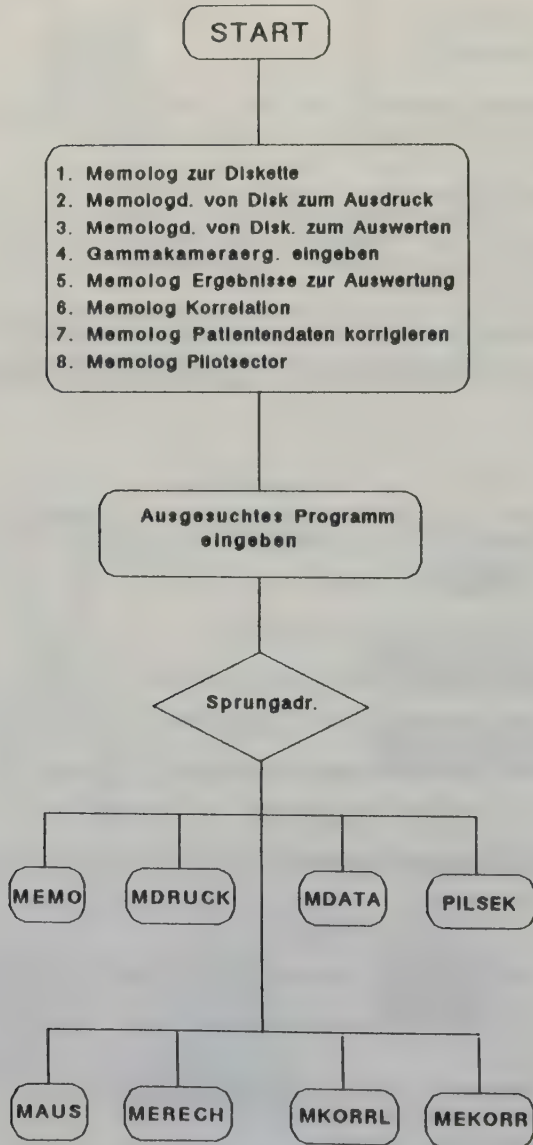


Abb. 7:

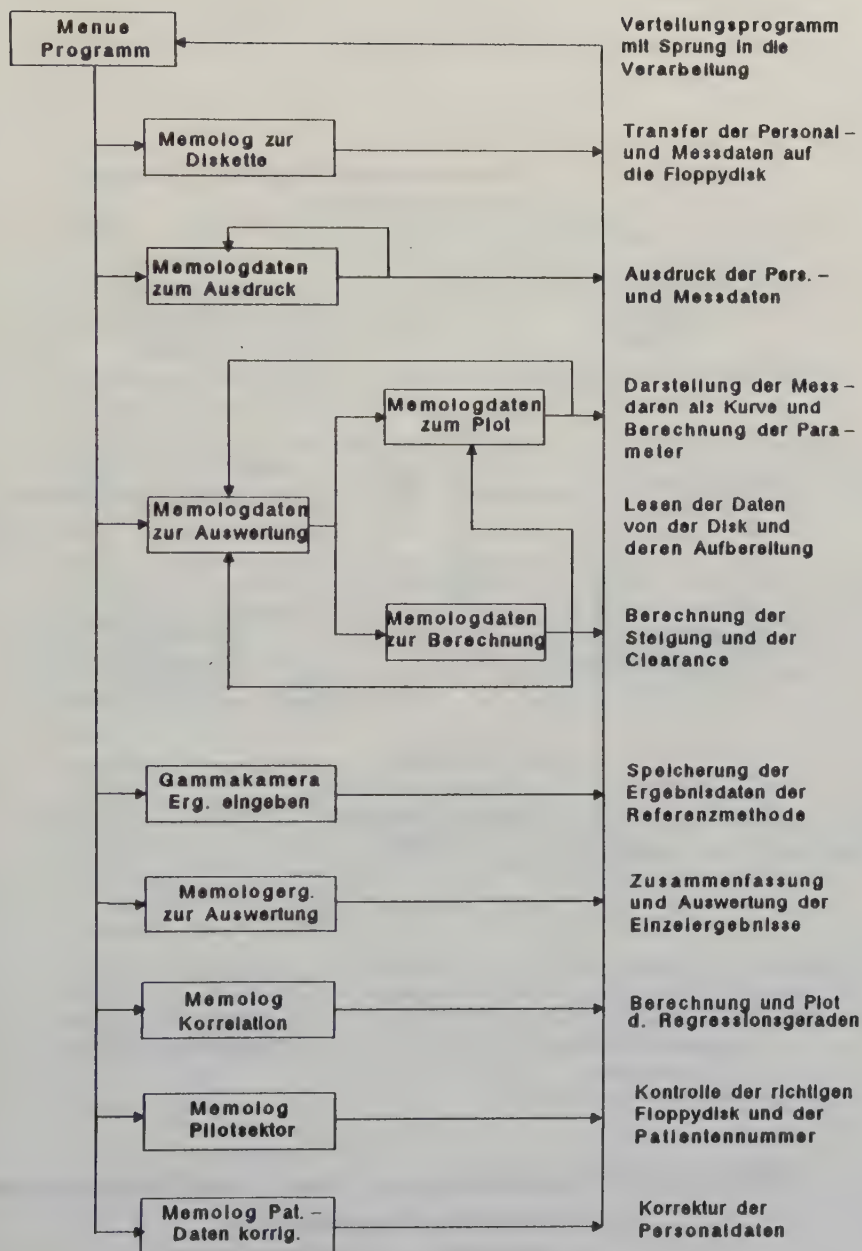


Abb. 8: Kurzbeschreibung der Programme

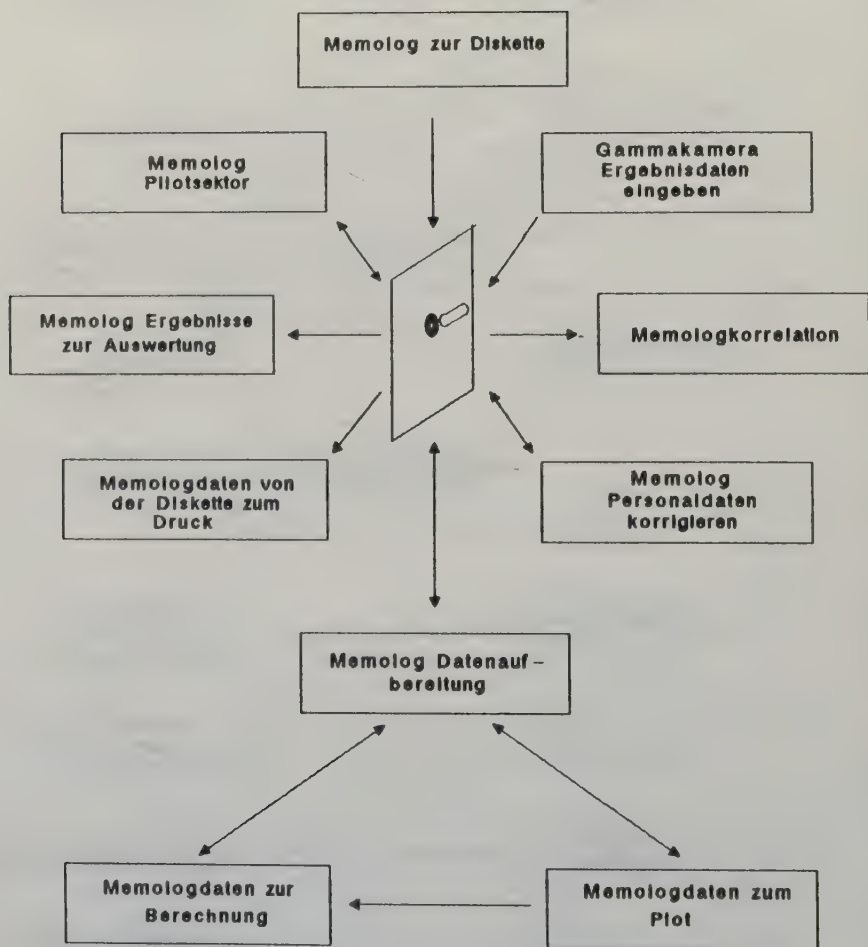


Abb. 9: Zusammenstellung der Lese- und Schreibzugriffe der einzelnen Programme auf die Floppydisk

Programm: "Memolog zur Diskette"

Dieses Programm hat die Aufgabe die Daten aus dem Halbleiterspeicher Memolog-500 über das Memoscan und den Interfaceadapter auf die Floppy Disk zu transferieren. Im ersten Teil des Programms werden die Memologdaten über eine Subroutine abgerufen, auf Fehler überprüft und in einem Variablen-Array abgespeichert.

Im zweiten Teil werden die Patientendaten sowie die Memolog-einstellungen festgehalten.

Im dritten Teil erwartet der Rechner Angaben über Testaktivität, Spritzenimpulsrate, Zeitpunkt und Impulsrate der ersten Blutabnahme, sowie Zeitpunkt und Impulsrate der zweiten Blutabnahme.

Alle Eingaben unterliegen Plausibilitätskontrollen. Zur Überprüfung werden die eingegebenen Daten nochmals auf dem Bildschirm dargestellt und können korrigiert werden. Wenn keine Korrektur erfolgt, wird ein Patientenstring aufbereitet und auf der Floppy Disk abgespeichert. Die Patientennummer wird in einem Kontrollsektor (Pilotsektor) abgelegt (sh. Abbildung 10).

Programm: "Memodaten von Disk zum Druck"

Dieses Programm liest die Daten von der Floppy Disk, sortiert sie nach den beiden Kanälen und gibt sie sequenzmäßig oder wahlweise zeitmäßig sortiert in Tabellenform aus.

Im ersten Teil des Programms müssen die als Ausdruck gewünschten Sequenznummern eingegeben werden.

Im zweiten Teil wird die Patientennummer oder bei mehreren Patienten der Bereich angegeben. Dann liest das Programm die Daten von der Floppy Disk, sortiert und formatiert sie und gibt sie tabelliert aus (Abbildung 11 und 12).

Memologdaten zur Diskette Programm: Memo

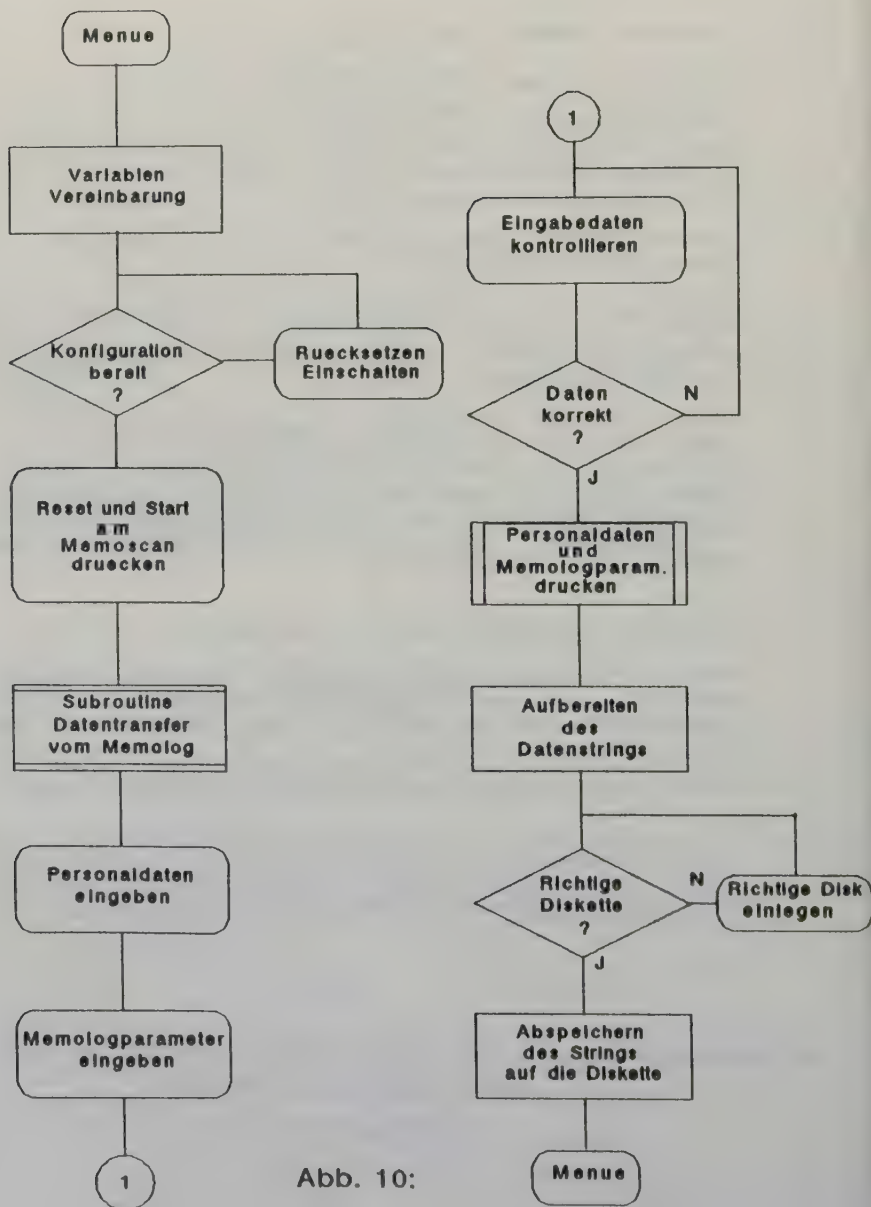


Abb. 10:

Memologdaten von Diskette zum Ausdruck
Programm: Mdruck

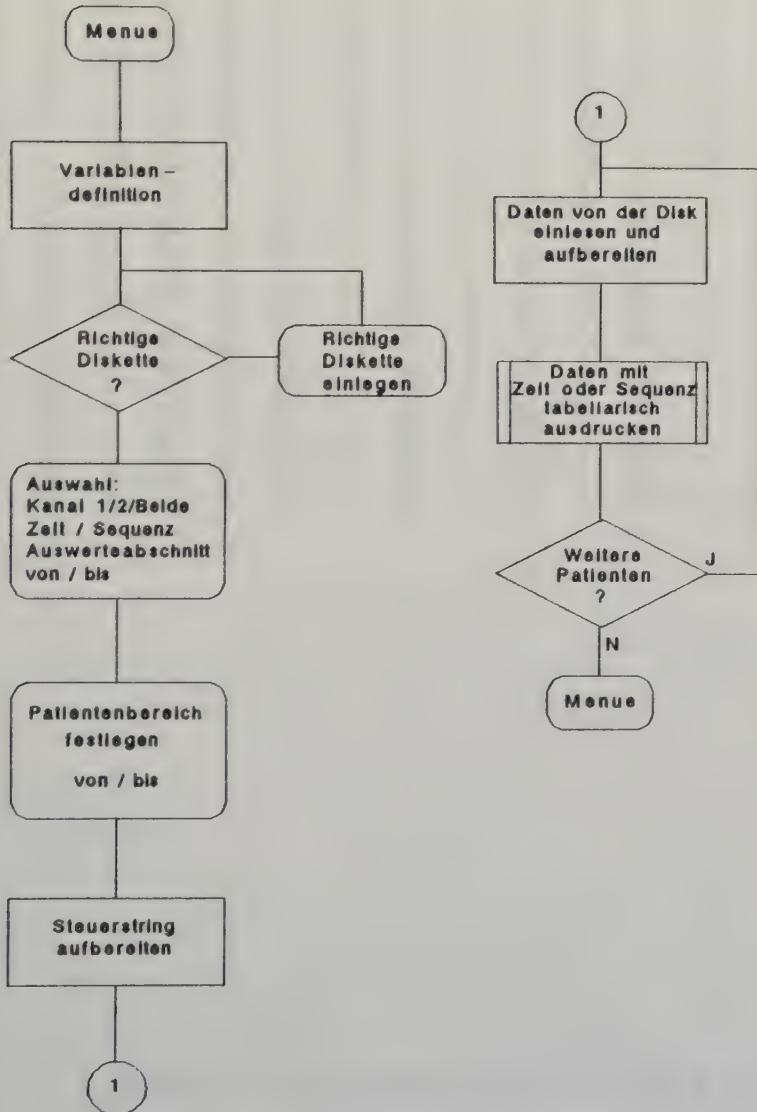


Abb. 11:

Sequ.	Imp.	Sequ.	Imp.	Sequ.	Imp.	Sequ.	Imp.	Sequ.	Imp.	Sequ.	Imp.	Sequ.	Imp.	Sequ.	Imp.
0	0	1	0	2	2	3	3	4	2	5	1	6	2	7	3
8	2	9	2	10	2	11	2	12	2	13	2	14	2	15	2
16	1	17	2	18	2	19	2	20	2	21	3	22	9	23	10
24	13	25	133	26	318	27	189	28	174	29	183	30	170	31	166
32	163	33	162	34	150	35	160	36	150	37	149	38	149	39	150
40	145	41	144	42	136	43	139	44	134	45	135	46	131	47	126
48	125	49	128	50	125	51	123	52	127	53	123	54	120	55	118
56	119	57	118	58	113	59	116	60	103	61	120	62	114	63	114
64	115	65	115	66	115	67	111	68	105	69	113	70	112	71	112
72	109	73	108	74	109	75	110	76	103	77	105	78	102	79	101
80	97	81	100	82	102	83	101	84	97	85	96	86	101	87	100
88	104	89	97	90	99	91	103	92	102	93	92	94	99	95	103
96	100	97	91	98	98	99	92	100	91	101	94	102	92	103	95
104	98	105	97	106	98	107	97	108	93	109	92	110	93	111	92
112	95	113	91	114	95	115	91	116	94	117	87	118	88	119	91
120	91	121	85	122	91	123	89	124	92	125	87	126	88	127	92
128	88	129	91	130	90	131	84	132	89	133	86	134	90	135	84
136	80	137	86	138	84	139	83	140	85	141	87	142	84	143	81
144	75	145	71	146	81	147	82	148	80	149	80	150	78	151	79
152	78	153	77	154	75	155	76	156	83	157	77	158	0	159	4
160	4	161	2	162	3	163	3	164	3	165	3	166	2	167	3
168	3	169	3	170	3	171	4	172	3	173	3	174	3	175	1
176	4	177	3	178	4	179	3	180	10	181	14	182	10	183	7
184	3	185	4	186	5	187	4	188	5	189	4	190	4	191	3
192	3	193	4	194	4	195	3	196	3	197	2	198	2	199	3
200	3	201	3	202	3	203	3	204	3	205	44	206	10	207	2

Abb. 12: Tabellarisch ausgedruckte Meßwerte von Kanal 1

Sequ.	Imp.	Sequ.	Imp.	Sequ.	Imp.	Sequ.	Imp.	Sequ.	Imp.	Sequ.	Imp.	Sequ.	Imp.	Sequ.	Imp.
0	0	1	2	2	3	3	2	4	2	5	2	6	2	7	2
8	1	9	2	10	3	11	1	12	2	13	2	14	2	15	1
16	2	17	2	18	2	19	3	20	3	21	14	22	17	23	20
24	299	25	396	26	223	27	183	28	182	29	180	30	172	31	168
32	154	33	157	34	152	35	146	36	144	37	148	38	147	39	134
40	133	41	129	42	132	43	126	44	131	45	123	46	128	47	130
48	129	49	124	50	117	51	121	52	119	53	115	54	112	55	114
56	111	57	116	58	107	59	107	60	111	61	100	62	106	63	109
64	102	65	106	66	107	67	107	68	100	69	103	70	108	71	104
72	98	73	104	74	100	75	100	76	93	77	101	78	94	79	92
80	92	81	98	82	90	83	97	84	99	85	93	86	89	87	95
88	100	89	96	90	100	91	92	92	85	93	93	94	85	95	92
96	86	97	84	98	93	99	89	100	88	101	88	102	90	103	97
104	89	105	90	106	84	107	88	108	89	109	82	110	86	111	83
112	83	113	81	114	87	115	86	116	85	117	86	118	82	119	87
120	78	121	83	122	81	123	84	124	82	125	84	126	79	127	81
128	79	129	84	130	81	131	83	132	81	133	86	134	83	135	83
136	73	137	77	138	74	139	77	140	82	141	76	142	74	143	76
144	74	145	73	146	80	147	78	148	74	149	73	150	75	151	73
152	74	153	74	154	66	155	37	156	7	157	0	158	3	159	2
160	2	161	3	162	3	163	2	164	3	165	3	166	3	167	3
168	3	169	4	170	5	171	2	172	2	173	3	174	2	175	4
176	4	177	3	178	3	179	10	180	15	181	8	182	6	183	3
184	3	185	4	186	3	187	3	188	3	189	4	190	3	191	4
192	3	193	3	194	4	195	2	196	3	197	2	198	3	199	3
200	3	201	3	202	3	203	4	204	5	205	9	206	2	207	1

Abb. 12: Tabellarisch ausgedruckte Meßwerte von Kanal 2

Programm: "Memolog Daten von Diskette zum Auswerten"

Dieses Programm zerfällt in drei Unterprogramme mit den Namen:

- Memodaten von Disk zum Aufbereiten
- Memodaten zur Berechnung
- Memodaten zum Plot

Memodaten von Disk zur Aufbereitung:

Im ersten Teil dieses Unterprogramms werden die Ablaufparameter für die weiteren beiden Unterprogramme gesetzt. Das Auswerteprogramm läßt eine vielfältige Art der Kurvenberechnung zu. So können beide Kanäle voneinander subtrahiert, es kann jeder Kanal einzeln ausgewertet, beide Kanäle addiert, oder der Mittelwert gebildet werden.

Die Standardauswertung ist mit vorgegebenen Antworten (Defaultwerten) besetzt, die den Benutzer durch das Programm führen und die Auswertung erleichtern.

Die nächsten Angaben beziehen sich auf den Sequenzbereich der ausgewertet werden soll, sowie auf den Erstellungsbereich der ersten und zweiten Regressionsgeraden, die das langsame Kompartment und der dritten und vierten Regressionsgeraden, die das schnelle Kompartment der beiden aufgenommenen Kurven repräsentieren.

Durch einen speziellen Algorithmus werden die Kurven auf den ersten Anstieg normiert. Im nächsten Teil wird festgelegt, ob nur die Clearancewerte eines oder mehrerer Patienten gerechnet werden sollen.

Im zweiten Teil werden die Eingabedaten in einem String aufgearbeitet, die Memologdaten von der Floppy Disk eingelesen, sortiert und bearbeitet. Die aufbereiteten Daten speichert man dann in einer speziellen Datei. Außerdem werden über den Drucker die Patientendaten, die Auswertedaten und die Memologparameter ausgegeben. Der weitere Ablauf erfolgt dann je nach Auswahl über das Berechnungs- oder das Plotprogramm (sh. Abbildung 13).

Memologdaten von Diskette zum Auswerten Programm: Mdaten / Mplot / Merech

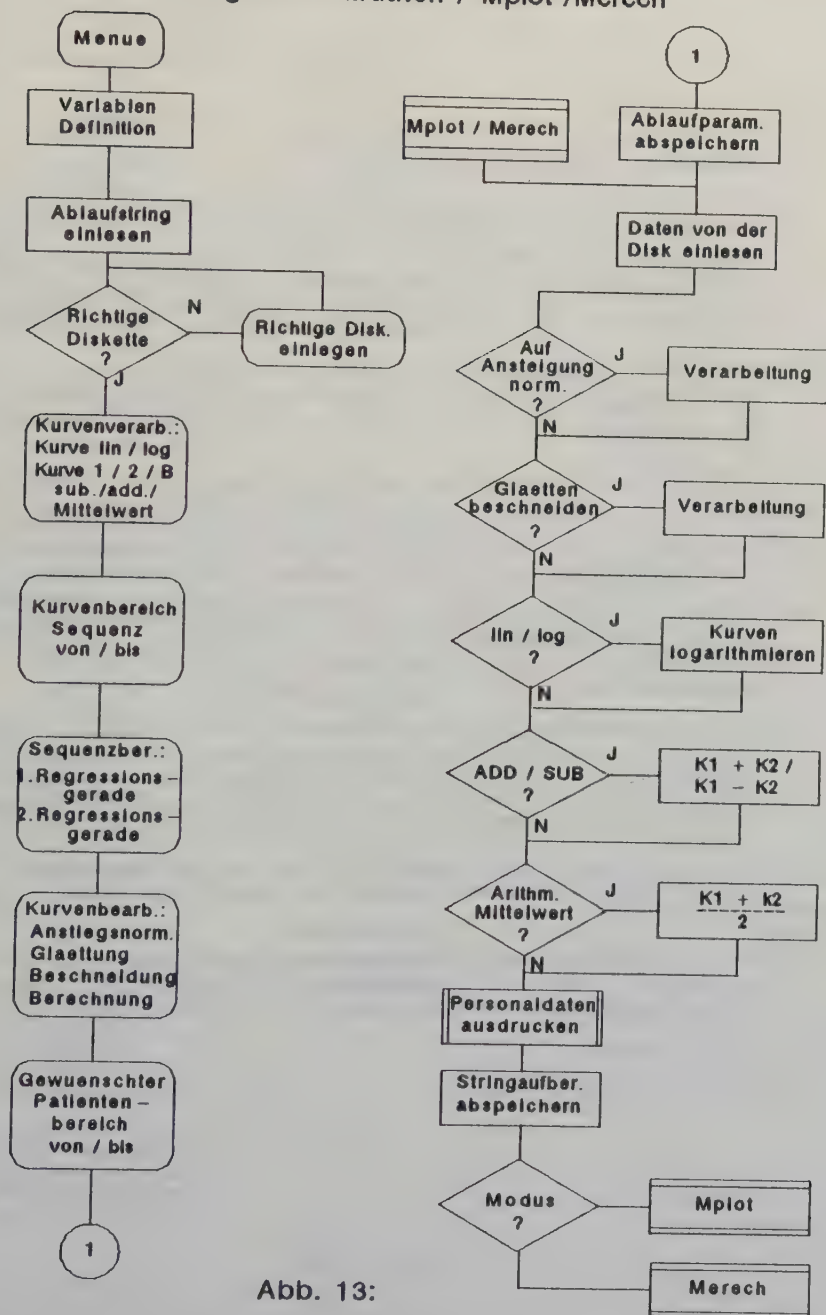


Abb. 13:

Memodaten zur Berechnung:

In diesem Programm werden die im Aufbereitungsprogramm abgelegten Steuer- und Verarbeitungsdaten eingelesen und die Berechnung gestartet. Für jeden Kanal kann man zwei Regressionsgeraden in den vorher definierten Sequenzen berechnen. Die sich daraus ergebenden Steigungen und Konstanten werden für die weitere Verarbeitung gespeichert.

Für die Berechnung nach den Oberhausen-Tabellen wird zusätzlich noch pro Kanal eine weitere Regressionsgerade im Zeitintervall von 10,75-13,25 (12 Min. $\pm$ 1,25) Minuten ermittelt.

Anschließend wird die Körperoberfläche des Patienten bestimmt. Das für die Tabellenauswertung benötigte Verhältnis (E/D) berechnet sich aus der Kurvenhöhe zum Zeitpunkt 12 und 24 Minuten. In einer Subroutine werden nach dem Algorithmus von Dr. Ribka aus der Blutentnahmezeit und dem E/D die in der Oberhausen-Tabelle festgelegten Steigungswerte ermittelt. Die berechneten Clearancewerte werden oberflächenkorrigiert und aus allen vier Werten (zwei pro Kanal) das arithmetische Mittel gebildet. Die Gesamtclearance ergibt sich dann als $\text{ml}/(\text{Min} * 1,73 \text{ m}^2)$.

Für die Clearance nach der Formel von Oberhausen werden die durch die Kompartimentanalyse gewonnenen Steigungen der beiden Kurven je Kanal ermittelt sowie ihre Konstanten zum Zeitpunkt $t = 0$. Die daraus berechnete Clearance wird ebenfalls oberflächenkorrigiert und arithmetisch gemittelt.

Die einzelnen Steigungen mit ihren Konstanten sowie die einzelnen Clearancewerte werden auf die Floppy Disk zurückgespeichert.

Bei entsprechender Eingabe werden anschließend die Kurven geplottet, oder der nächste Patient aufgerufen, oder ins Menu Programm zurückgesprungen (sh. Abbildung 14).

Memodaten von Mdaten zur Berechnung Programm: Merech

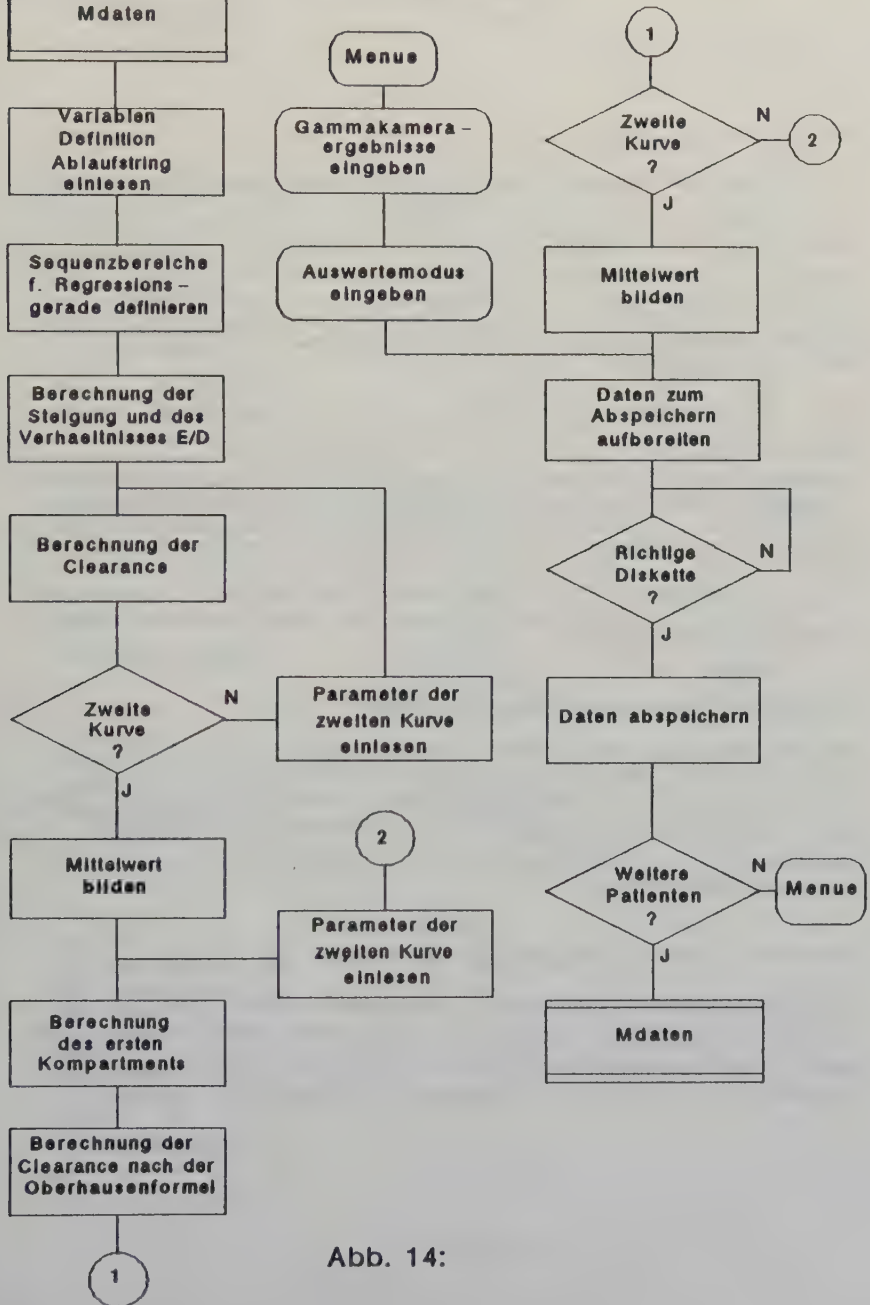


Abb. 14:

Memodaten zum Plot:

Im ersten Teil dieses Unterprogramms werden die Daten in der X und Y Richtung (X-Achse = Sequenz, Y-Achse = Impulsrate) der Größe nach abgesucht und damit ein Abbildungsmaßstab festgelegt. Die Y-Achse wird im logarithmischen Maßstab aufgetragen, die X-Achse linear. Anschließend werden nach logarithmierten Daten die beiden Kurven ausgeplottet (pro Kanal eine Kurve). Von diesen Kurven werden die ermittelten Daten der Regressionsgeraden abgespeichert (Konstante und Steigung).

Bei der Auswertung nach der Formel von Oberhausen werden nach den aus der Kompartimentanalyse ermittelten Regressionsgeraden wieder zwei Clearancekurven mathematisch erstellt, die bei der optischen Kontrolle mit den erfaßten Clearancekurven identisch sein müssen. Außerdem zeichnet das Programm die Blutabnahmezeitpunkte in das Diagramm ein. Die verwendeten Konstanten und Steigungen gibt der Drucker aus.

Je nach Eingabe erfolgt aus diesem Programm der Rücksprung in das Menue Programm oder es wird ein neuer Patient eingelesen (sh. Abbildung 15 und 16).

Programm: "Kameraergebnisse eingeben"

Bei diesem Programm werden unter Angabe der Patientenummer die durch die Gammakamera ermittelten Clearancewerte sowie die aus den Oberhausen-Tabellen ermittelten Steigungen und das Verhältnis E/D eingegeben. Außerdem legt man fest, ob das Ergebnis ausgewertet, oder ob der Patient bei der Berechnung von mehreren Patienten ausgespart werden soll (sh. Abbildung 14).

Programm: "Memolog Ergebnisse zur Auswertung"

Dieses Programm erfaßt sämtliche Ergebnisdaten aller auf der Diskette gespeicherten Patienten und druckt nach Auswahl bis zu fünf unterschiedliche Daten tabellarisch aus. Es kann dabei von gewünschten Ergebnissen Differenzen und Prozente bilden, die ebenfalls tabellarisch ausgedruckt werden.

Memodaten von Mdaten zum Plot Programm: Mplot

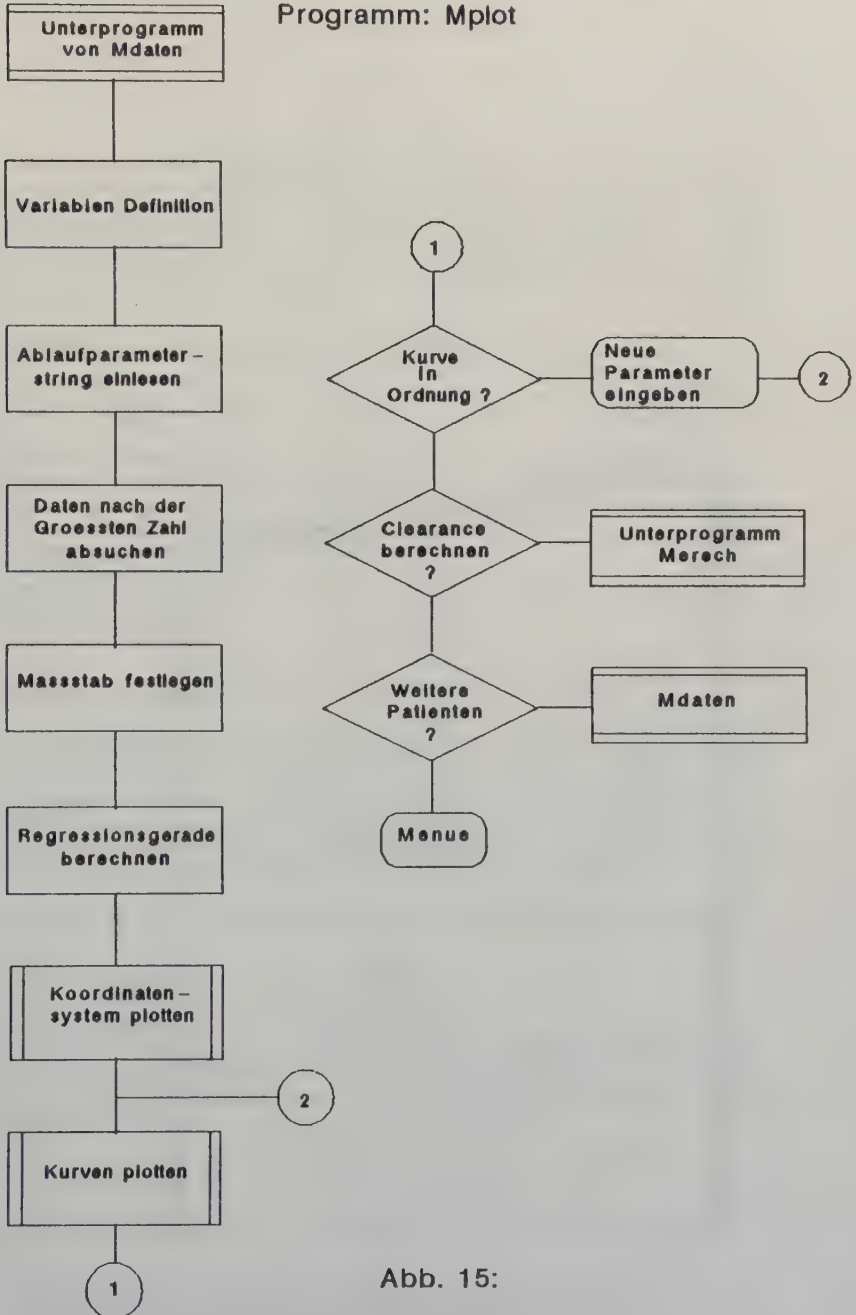


Abb. 15:

Imp/Seq

*10

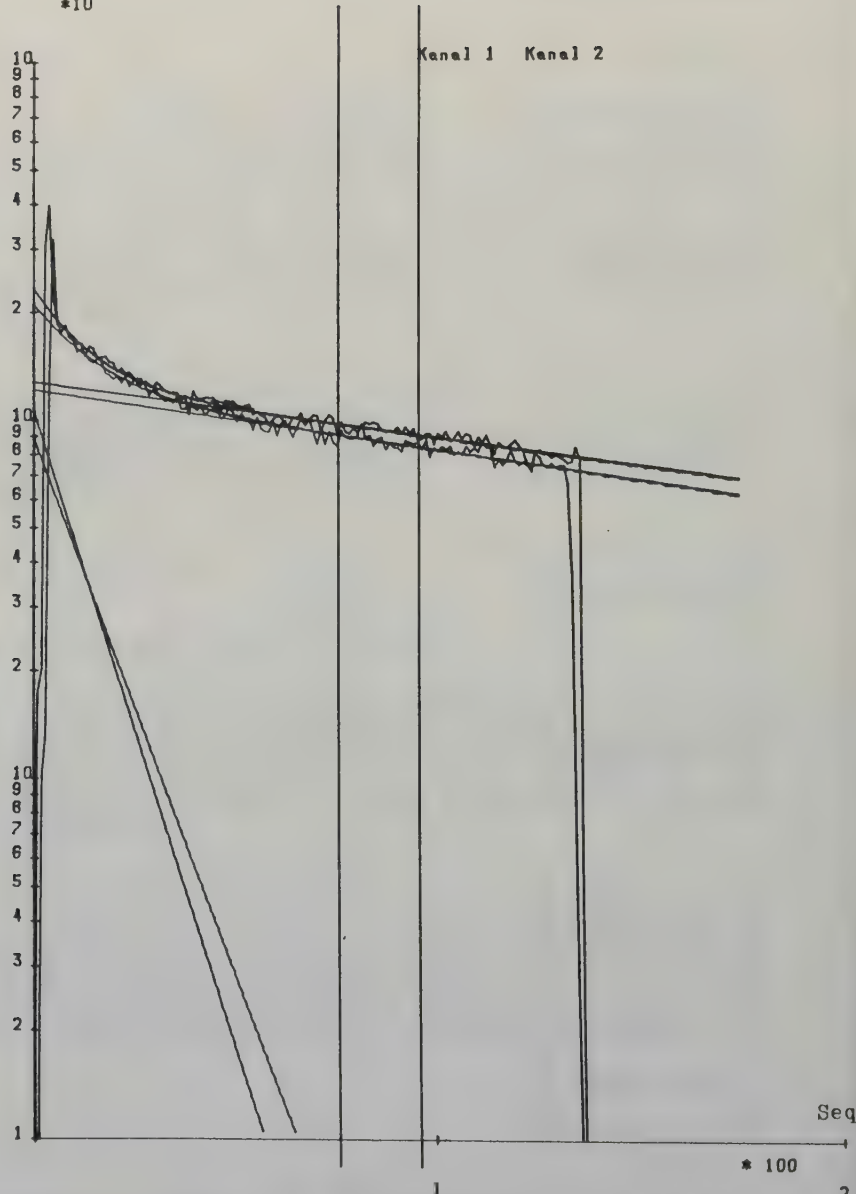


Abb. 16: Ausgeplottete Plasmaperverschwindekurve mit den Regressionsgeraden der Kompartimentanalyse

Im ersten Teil des Programms kann sich der Anwender unter den in einer Tabelle angegebenen Ergebnisparametern die gewünschten zusammenstellen und außerdem den interessierenden Patienten/Nummernbereich eingeben. Im zweiten Teil werden die Patientendaten von der Floppy Disk abgerufen, die Berechnungen durchgeführt und die Ergebnisse tabellarisch ausgedruckt (sh. Abbildung 17).

Der Rücksprung erfolgt wieder in das Menue Programm.

Programm: "Memolog Korrelation"

Dieses Programm berechnet von zwei ausgesuchten Ergebnisparametern eine Korrelationsgerade und zeichnet diese. Zusätzlich berechnet das Programm den Korrelationskoeffizienten, den Mittelwert X, den Mittelwert Y und plottet die Regressionsformel (sh. Abbildung 18).

Nach Abschluß wird wieder in das Menue Programm zurückgesprungen.

Programm: "Patientendaten korrigieren"

Dieses Programm bringt alle Patienten Personaldaten sowie die Memolog Parameter und die Meßparameter zur Darstellung auf dem Bildschirm und ermöglicht Erfassungsfehler zu korrigieren und/oder Angaben zu ergänzen. Die dazugehörige Patientennummer kann nicht geändert werden. Die korrigierten Daten werden über den Drucker ausgegeben und anschließend wieder auf die Floppy gespeichert (sh. Abbildung 19).

Nach Abschluß erfolgt der Rücksprung in das Menue Programm.

Programm: "Memolog Pilotsektor Datenänderung"

Dieses Programm hat die Aufgabe zu verhindern, daß Daten auf eine falsche Floppy Disk oder auf einen falschen Platz gespeichert, oder Daten von einem falschen Platz gelesen werden. Außerdem verwaltet es die Patientennummern (sh. Abbildung 20).

Memologergebnisse zum Auswerten Programm: Maus

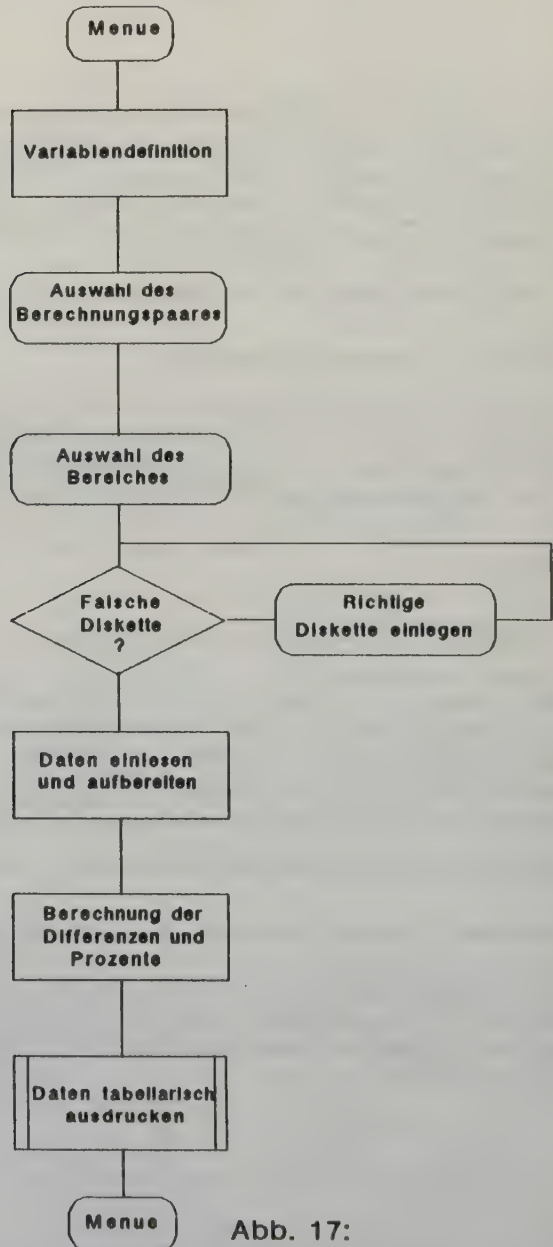


Abb. 17:

Memolog Korrelation
 Programm: Mkorrl

Memolog Patientendaten korrigieren
 Programm: Mekorr

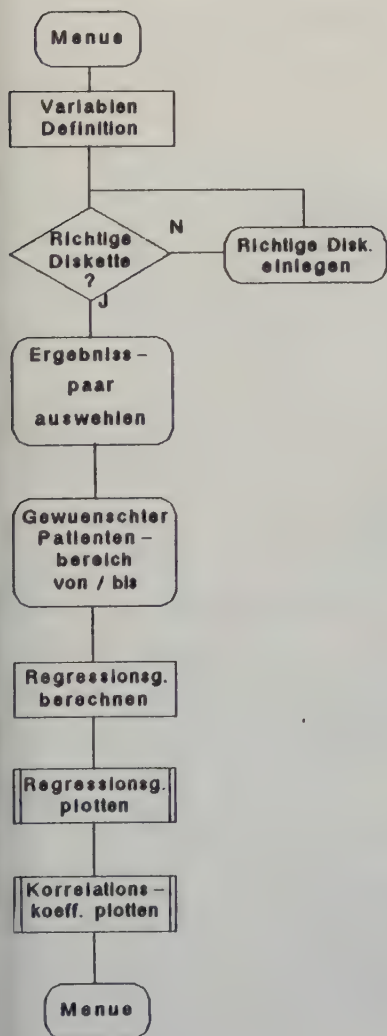


Abb. 18:

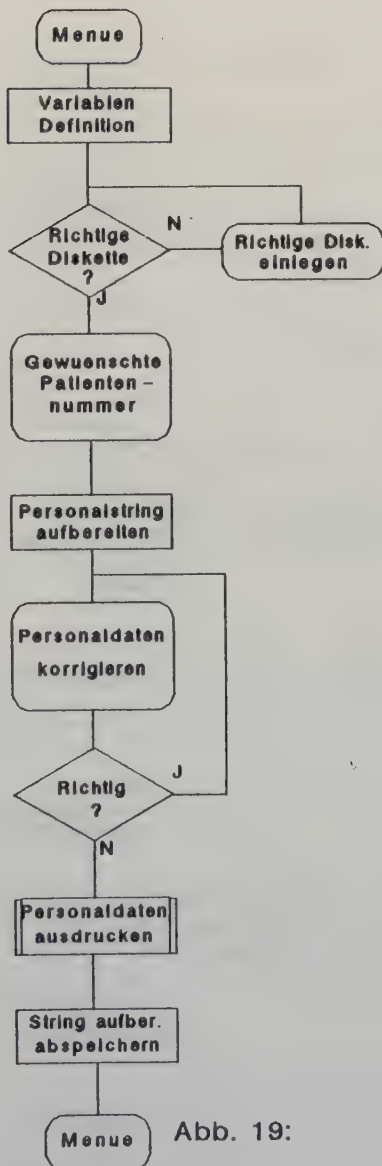


Abb. 19:

Pilotsektor
Programm: Pilsec

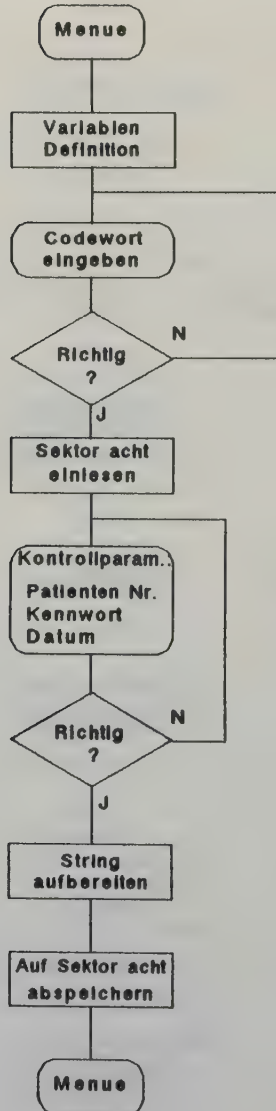


Abb. 20:

4.4 Verwendete Formeln

Bohrlochfaktor (unserer Meßgeometrie angepaßt)

$$f = \frac{E_B/E_S * k_T}{1000} \quad (25)$$

E_B = Empfindlichkeit Bohrloch

E_S = Empfindlichkeit Sonde

k_T = Korrektur Oberhausen-Tab.

Nachbildung der Oberhausen-Tabellen von Ribka

$$S = ((-0.07 * z + 3,35) * \log(x)) + 0,05 \quad (26)$$

mit:

$$x = 2 - e((z - 42) * z + 625) * 0,032 * \log(E/D)$$

z = Zeitpunkt der Blutabnahme in Minuten

E/D = Verhältnis der Kurvenhöhe bei 12 und 24 Min.

Körperoberfläche

$$OF = G^{0,425} * H^{0,725} * 71,84 \quad (27)$$

G = Gewicht in kg

H = Größe in cm

$$Cl = \frac{S * N * U * f * 1,73}{Z * KO} \quad (28)$$

N = Impulsrate der Injektionspritze in Imp/0.1 Min

Z = Impulsrate in 4ml Plasma der Blutentnahme

U = Volumen des abgenommenen Plasmas

S = Steigung aus den Oberhausen-Tabellen oder berechnet $dm/dt/m_0$

KO = Körperoberfläche m^2

Mittelwert:

$$Cl = \frac{Cl_1 + Cl_2}{2} \quad (29)$$

4.5 Technische Daten des Memolog-500 und der CdTe-Halbleiterdetektoren

Memolog-500 Konfiguration:

Das verwendete Memolog-500-System besteht aus zwei CdTe-Halbleiterdetektoren vom Typ TE-101 und einem portablen Datenspeicher Memolog-500 zur simultanen Speicherung der Meßwerte beider Detektoren. Zur Anpassung an die zu registrierende Impulsrate kann man über einen Time Base Schalter das gewünschte Intervall, in unserem Fall 15 Sek., einstellen. Die Ausgabe erfolgt über eine Memoscan-500 Einheit, die über einen Interface Adapter mit einem Kleinrechner verbunden ist (67).

CdTe-101 Gammaemissionsdetektor Spezifikation:

Die verwendeten Detektoren (66) haben eine keulenförmige Aufnahmecharakteristik mit einem Winkel von ca. 50° (sh. Abbildung 4).

Es erfolgt bei der Messung keine Energiediskrimination.

Sensitivität : 250 Imp/sek./ μ Ci 1cm vom Detektor
(mit ^{57}Co Punktquelle)

Max. lin. Zählrate: 12000 Imp/sek.

Gewicht : 49 Gramm

4.6

Durchführung

Patientenvorbereitung und Untersuchung:

Als Referenzmethode diente die im Rahmen der Funktions-szintigraphie durchgeführte Clearancebestimmung nach Oberhausen bei 69 Patienten (modifiziert). Sie erfolgte unter der Verwendung von ganzkörperäquivalenten Verschwindkurven. Diese wurden entweder aus einer ROI (Region of Interest) oberhalb der Nieren gewonnen oder analog mittels einer Kopfsonde aufgenommen.

Der Routinecharakter der Untersuchung gewährleistete Werte über den gesamtmöglichen Bereich. Zur Hydrierung der Patienten infundierten wir vor Untersuchungsbeginn 500 ml Kochsalz.

Die Patienten wurden vor die Gammakamera gesetzt und positioniert. Wir befestigten die beiden am Memolog-500 angeschlossenen CdTe-Halbleitersonden an der linken und rechten Schulter. Als zusätzliche Kontrolle diente eine Kopfsonde. Nach Vorlaufen der Programme und Start des Memologs injizierten wir 7,4 MBq ^{131}I -Jodhippuran als Bolus. Nach ca. 30 Min. wurde die Untersuchung abgeschlossen. Die Blutentnahmen erfolgten zum Zeitpunkt 20 und 25 Min., sie wurden auf 4 ml Plasma standardisiert.

In einem zweiten, vom Patienten unabhängigen Arbeitsschritt, wurden die Daten von der Memoscaneinheit ausgelesen und über einen Interface-Adapter zum IEC-Bus eines Kleinrechners transferiert und auf Diskette gespeichert. Die Auswertung erfolgte nach dem gleichen Algorithmus wie die der Referenzmethode.

Eine zusätzliche Auswertung der Plasmaverschwindkurve wurde nach der Formel von Oberhausen durchgeführt.

Patienten, deren Daten für die Auswertung nicht verwendet werden konnten:

Von den 75 Patienten, die mit beiden Methoden untersucht wurden, mußten 5 Patienten wegen Bewegungsartefakten, die eine Auswertung mit der Gammakamera und der Kopfsonde erschwerten, von der Auswertung ausgeklammert werden.

Bei einem Patienten rutschten die nicht sorgfältig befestigten CdTe-Halbleitersonden während der Untersuchung ab, damit war eine Auswertung mit dem Memologsystem unmöglich.

4.8 Statistik

Mittelwert und Standardabweichung:

Mittelwert

$$m = \frac{\sum x_i}{n} \quad (30)$$

Standardabweichung

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum (x_i - m)^2}{n - 1}} \quad (31)$$

Korrelationskoeffizient

$$r = \frac{\sum (x - m_x)(y - m_y)}{\sqrt{\sum (x - m_x)^2 \sum (y - m_y)^2}} \quad (32)$$

5. Ergebnisse

5.1 Vergleich der verwendeten Auswertemethoden

Vergleich der Gammakamera Auswertung mit der Memolog-Auswertung nach Oberhausen-Tabellen:

Die Ergebnisse wurden einer Regressionsanalyse unterzogen (sh. Abbildung 21 und 23). Es ergab sich eine ausgezeichnete Korrelation zwischen den beiden Auswertemethoden.

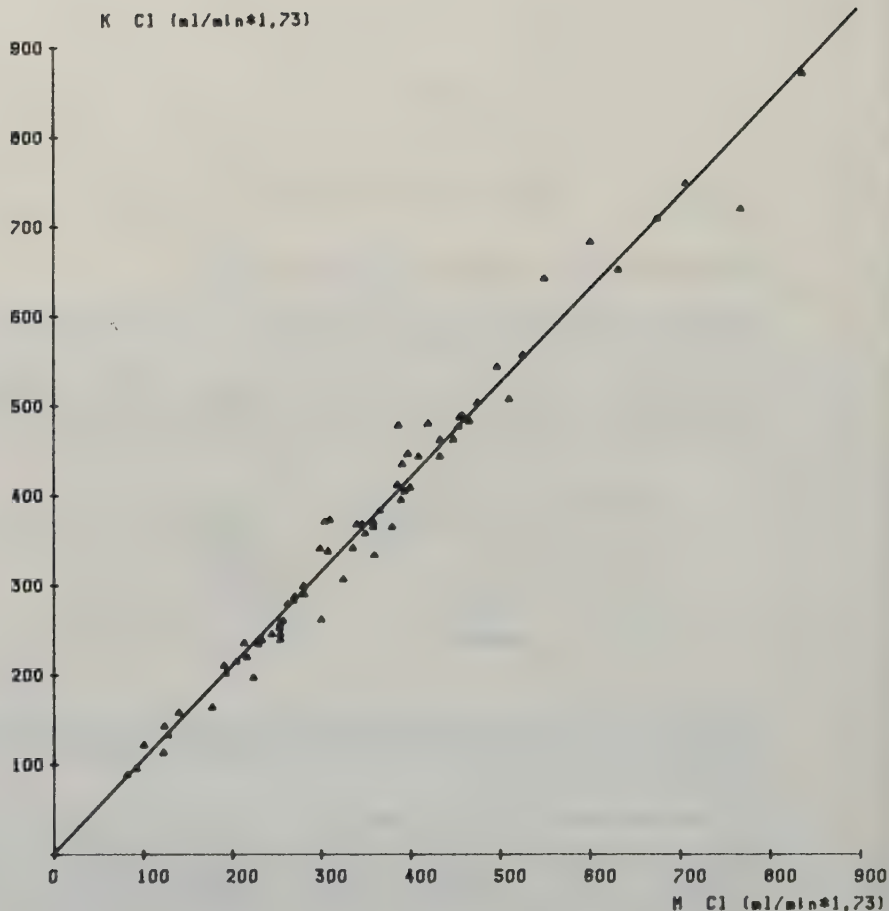
Korrelationskoeff.	= 0.988
Proz. Maximalabweichung	= +18,8%; -8,5%
Mittelwert - x	= 350
Mittelwert - y	= 366
Regressionsgerade	= $1,042 \cdot x + 2$
Mittlere Abweichung	= 23 ml $\approx$ 6,3%

Vergleich der Gammakamera-Auswertung nach den Oberhausen-Tabellen mit der Memologauswertung nach der Formel von Oberhausen:

Die gespeicherten Daten der 69 Patienten wurden einer

Clearanceberechnung nach der Formel von Oberhausen unterworfen und mit der Gammakamera Auswertung nach den Oberhausen-Tabellen verglichen (sh. Abbildung 22 und 24).

Korrelationskoeff.	= 0.901
Proz. Maximalabweichung	= +57,2%; +2,5%
Mittelwert - x	= 366
Mittelwert - y	= 239
Regressionsgerade	= $0,55 \cdot x + 38$
Mittlere Abweichung	= 127 ml $\approx$ 33,2%



KORRELATIONSKOEFF.: .988

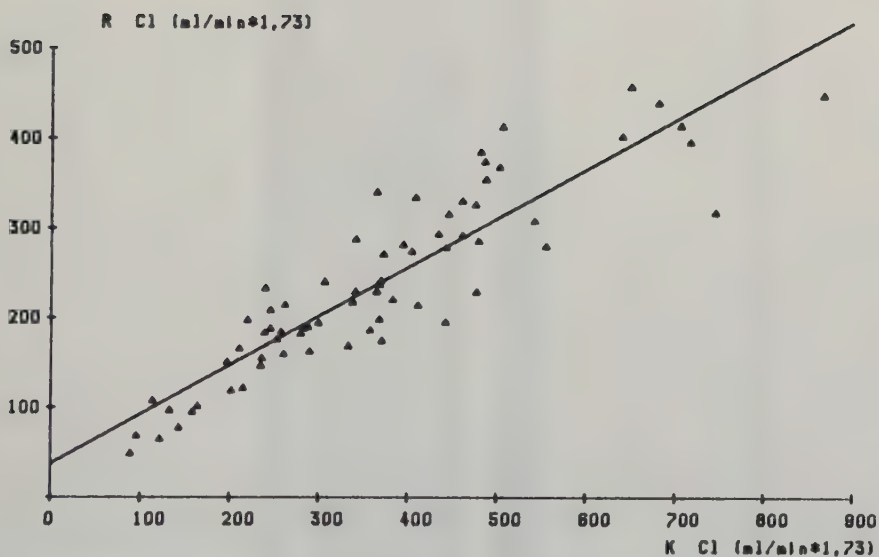
REGRESSIONSGERADE: $Y = 1.042 \cdot X + 2$

PATIENTEN: 69

MITTELWERT-X: 350

MITTELWERT-Y: 366

Abb. 21: Korrelation zwischen der Gammakamera-Auswertung und der Memolog-Auswertung nach den Oberhausen-Tabellen



KORRELATIONSKOEFF.: .901

REGRESSIONSGERADE: $Y = .55 * X + 38$

PATIENTEN: 69

MITTELWERT-X: 366

MITTELWERT-Y: 239

Abb. 22: Korrelation zwischen der Gammakamera-Auswertung nach den Oberhausen-Tabellen und der Memolog-Auswertung nach der Formel von Oberhausen.

Neurologuswerte Prog. S. Dürr

Nr.	Name	Vorname	Geb.	Cl M	Cl K	Proz	Diff
2			250536	0217	0220	01.4	0003
3			180548	0499	0543	08.1	0044
4			260634	0367	0383	04.2	0016
5			011147	0341	0368	07.3	0027
6			141036	0124	0143	13.3	0019
7			010150	0387	0412	06.1	0025
8			170534	0301	0262	14.9	0-39
9			280442	0388	0478	18.8	0090
10			200625	0245	0246	00.4	0001
11			210321	0460	0488	05.7	0028
12			220309	0255	0246	-3.7	00-9
13			060744	0191	0211	09.5	0020
14			151067	0254	0253	0-.4	00-1
15			100415	0326	0307	-6.2	0-19
16			300148	0361	0334	-8.1	0-27
17			041020	0282	0290	02.8	0008
18			100534	0128	0133	03.8	0005
19			260837	0457	0487	06.2	0030
20			131058	0512	0507	00-1	00-5
21			011122	0263	0280	06.1	0017
22			050327	0360	0365	01.4	0005
23			160819	0270	0283	04.6	0013
24			000662	0311	0373	16.6	0062
25			130741	0709	0747	05.1	0038
26			110223	0281	0300	06.3	0019
27			160950	0337	0342	01.5	0005
28			240410	0224	0197	13.7	0-27
29			010443	0528	0556	0005	0028
30			290632	0271	0288	05.9	0017
31			111052	0214	0236	09.3	0022
32			040184	0391	0395	0001	0004
33			240929	0347	0368	05.7	0021
34			150165	0392	0435	09.9	0043
35			291031	0255	0240	-6.2	0-15
36			100944	0435	0443	01.8	0008
37			120959	0305	0371	17.8	0066
38			100359	0435	0462	05.8	0027
39			230544	0477	0503	05.2	0026
40			240410	0258	0261	01.1	0003
41			160643	0123	0114	-7.9	00-9
42			070627	0360	0370	02.7	0010
43			200534	0411	0443	07.2	0032
44			030519	0193	0202	04.5	0009
45			290128	0230	0235	02.1	0005
46			291258	0401	0409	0002	0008
47			140644	0351	0358	0002	0007
48			050935	0399	0446	10.5	0047
49			300954	0300	0341	0012	0041
50			020222	0082	0089	07.9	0007

Memologauswerte Prog. 6. Dürr

Nr.	Name	Vorname	Geb.	Cl M	Cl K	Proz	Diff
51			221212	0101	0122	17.2	0021
52			160121	0450	0462	02.6	0012
53			251272	0677	0707	04.2	0030
54			151142	0455	0476	04.4	0021
55			301166	0634	0651	02.6	0017
56			290633	0178	0164	-8.5	0-14
57			010941	0468	0482	02.9	0014
58			280143	0309	0338	08.6	0029
59			090616	0234	0239	02.1	0005
60			030628	0092	0096	04.2	0004
61			010341	0552	0641	13.9	0089
62			100902	0255	0258	01.2	0003
63			030441	0603	0682	11.6	0079
64			041240	0381	0365	-4.4	0-16
65			050928	0205	0215	04.7	0018
66			050159	0839	0868	03.3	0029
67			260732	0421	0480	12.3	0059
68			280727	0140	0158	11.4	0018
69			080969	0395	0405	02.5	0010
70			140265	0770	0718	-7.2	0-52

Abb. 23: Tabellen die die Differenz und den proz. Unterschied bezogen auf die Gammakamera-Auswertung und die Memolog-Auswertung nach den Oberhausen-Tabellen angeben

Memologauswerte Prog. 6. Dürr

Nr.	Name	Vorname	Geb.	CI R	CI K	Proz	Diff
2			250536	0198	0220	0010	0022
3			100540	0310	0543	42.9	0233
4			260634	0221	0303	42.3	0162
5			011147	0199	0360	45.9	0169
6			141036	0078	0143	45.5	0065
7			010150	0215	0412	47.8	0197
8			170534	0215	0262	17.9	0047
9			200442	0230	0470	51.9	0240
10			200625	0180	0246	23.6	0050
11			210321	0356	0480	0027	0132
12			220309	0209	0246	0015	0037
13			060744	0166	0211	21.3	0045
14			151067	0176	0253	30.4	0077
15			100415	0241	0307	21.5	0066
16			300140	0169	0334	49.4	0165
17			041020	0163	0290	43.0	0127
18			100534	0097	0133	27.1	0036
19			260837	0376	0407	22.8	0111
20			131050	0415	0507	10.1	0092
21			011122	0103	0200	34.6	0097
22			050327	0230	0365	0037	0135
23			160019	0109	0203	33.2	0094
24			000662	0272	0373	27.1	0101
25			130741	0320	0747	57.2	0427
26			110223	0195	0300	0035	0105
27			160950	0209	0342	15.5	0053
28			240410	0151	0197	23.4	0046
29			010443	0202	0556	49.3	0274
30			290632	0190	0200	0034	0090
31			111052	0155	0236	34.3	0001
32			040104	0203	0395	20.4	0112
33			240929	0230	0360	35.3	0130
34			150165	0295	0435	32.2	0140
35			291031	0234	0240	02.5	0006
36			100944	0200	0443	36.0	0163
37			120959	0175	0371	52.0	0196
38			100359	0294	0462	36.4	0160
39			230544	0370	0503	26.4	0133
40			240410	0160	0261	30.7	0101
41			160643	0100	0114	05.3	0006
42			070627	0243	0370	34.3	0127
43			200534	0196	0443	55.0	0247
44			030519	0119	0202	41.1	0003
45			290120	0147	0235	37.4	0000
46			291250	0336	0409	17.0	0073
47			140644	0107	0350	47.0	0171
48			050935	0317	0446	20.9	0129
49			300954	0230	0341	32.6	0111
50			020222	0049	0009	44.9	0040

Memologauswerte Prog. G. Dürr

Nr.	Name	Vorname	Geb.	CI R	CI K	Proz	Diff
51			221212	0065	0122	46.7	0057
52			160121	0332	0462	28.1	0130
53			251272	0417	0707	0041	0290
54			151142	0328	0476	31.1	0148
55			301166	0460	0651	29.3	0191
56			290633	0102	0164	37.8	0062
57			010941	0307	0482	19.7	0095
58			280143	0218	0330	35.5	0120
59			090616	0184	0239	0023	0055
60			030620	0069	0096	28.1	0027
61			010341	0405	0641	36.8	0236
62			100902	0185	0250	20.3	0073
63			030441	0442	0682	35.2	0240
64			041240	0342	0365	06.3	0023
65			050920	0122	0215	43.3	0093
66			050159	0451	0868	0040	0417
67			260732	0207	0400	40.2	0193
68			280727	0095	0158	39.9	0063
69			080969	0276	0405	31.9	0129
70			140265	0399	0710	44.4	0319

Abb. 24: Tabellen die die Differenz und den proz. Unterschied bezogen auf die Gammakamera-Auswertung nach den Oberhausen-Tabellen und der Memolog-Auswertung nach der Formel von Oberhausen angeben.

6. Diskussion

Die Clearanceuntersuchungen mit der Gammakamera sind seit langem Bestandteil der nephrologischen Diagnostik. Besondere Bedeutung hat hierbei die Clearanceuntersuchung am teilabgeschirmten Ganzkörperzähler mit dem Verfahren nach Oberhausen gewonnen (sh. 2.5).

Die Diagnostik erfordert jedoch einen relativ großen technischen und materiellen Aufwand und ist deshalb nur in größeren Zentren oder Praxen durchführbar, außerdem ist es notwendig, daß sich der Patient während der Durchführung der Untersuchung nicht bewegt (ca. 30 Min.).

Demgegenüber stellt die in dieser Arbeit angewendete nuklearmedizinische Methode der quantitativen Gesamtclearanceprüfung mit ^{131}I Jodhippuran und einem wesentlich geringeren technischen Aufwand eine Auffüllung der Lücke zwischen der konventionellen Clearancemethode mit Urinsammlung und der großgerätetechnischen Methode mit der Gammakamera dar.

Der portable Halbleiterspeicher und die CdTe-Detektoren bieten vor allem bei unruhigen Patienten (Intensivpatienten, Säuglingen und Kleinkindern) eine gute und genaue Methode zur Bestimmung der Gesamtclearance. Die Belastung des Patienten besteht dabei lediglich in einer intravenösen Injektion des Radiopharmazeutikums und in zwei Blutentnahmen aus einer Dauerkanüle. Die Punkte der Kritik beziehen sich auf:

- Allgemeine Betrachtungen des OIH Clearance-Verfahrens
- Auswahl der Region für die Sondenmessung
- Fehlerquellen durch Nachbildung der Oberhausen Tabellen
- Fehlerquellen bei Ermittlung des Kurvenverlaufes des schnellen Kompartments bei der regionalen Clearancebestimmung mit dem Zweikompartimentmodell.

6.1 Methodenkritik

Allgemeine Kritik am OIH-Clearanceverfahren:

Nach Einführung eines neuen Syntheseverfahrens für ^{131}I -Jodhippuran konnte eine hohe Stabilität des Moleküls nachgewiesen werden. Die Abspaltung von freiem Jod konnte von bis zu 8 % (74) auf 1 % (81, 34, 46) gesenkt werden.

Die einmalige intravenöse Injektion des Radiopharmazeutikums erbrachte bei der Clearance-Berechnungsmethode nach Oberhausen und unter Benutzung von Venenblut zur Bestimmung der Plasmakonzentration Ergebnisse, die mit denen der PAH-Clearanceuntersuchung übereinstimmen (Korrekturfaktor zwischen PAH und OIH Extraktion berücksichtigt).

Die Blutentnahmen sollten dabei in der 20. und 25. Min. erfolgen, da sich in den ersten 10 Min. das Gleichgewicht zwischen Verteilung und Rückverteilung noch nicht eingestellt hat. Nach den ersten 10 Min. ist die schnelle Komponente der Plasmaverschwindkurve irrelevant (72, 73, 102).

Bei Patienten mit hochgradigen Ödemen, hochgradigem Aszites oder Adipositas oder extremem Untergewicht kann es durch veränderte Austauschverhältnisse zwischen dem intravasalen und dem extravasalen Raum zu Ungenauigkeiten der Clearanceergebnisse kommen (84). Der relative Fehler ist jedoch keineswegs größer als bei der Infusionsclearancemethode (34, 102).

Der relative Fehler ist abhängig von der Nierenleistung. Bei Clearancewerten größer als 100 ml pro Min. betrug der Fehler $\pm 6\%$ und nahm bei abfallenden Clearancewerten langsam zu, um bei Clearancewerten kleiner als 35 ml pro Min. steil anzusteigen (34).

Als Schlußfolgerung daraus ergibt sich, daß die nuklearmedizinischen Verfahren zur Bestimmung der tubulären Gesamtclearance der Standardmethode ebenbürtig sind.

Beeinflussung der Clearancewerte durch Aufnahme der Plasmaaktivitätskurve über den Schultern:

Die Aufnahme der Schulterkurve bietet mehrere Vorteile:

- Leichtes Anbringen der Sonden
- Die Nieren- und Blasenregion fallen nicht in das Aufnahme-feld
- Lagerungs- und Justierungs-, sowie Eichungsprobleme entfallen

Bei einer simultanen Vergleichsuntersuchung mit der Ganzkörpermeßgeometrie haben Lauer et al. (54) eine ausgezeichnete Übereinstimmung mit den aus der Schulterkurve ermittelten Meßwerten gefunden. Der errechnete relative Fehler, der mit der Schultersondentechnik ermittelte Clearance, war nur geringfügig größer als unter Verwendung der Ganzkörpermeßgeometrie (im Mittel $5 \text{ ml/Min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche).

Rohloff et al. (88) verglichen bei 42 Patienten die mit Tabellen ermittelten Clearancewerte der Ganzkörperkurve mit den aus den Oberhausen-Tabellen ermittelten Clearancewerten der Schulterkurve. Dabei ergab sich ein Korrelationskoeffizient von 0,994. Die ebenfalls geprüfte Kopfkurve zeigte einen Korrelationskoeffizienten von 0,993.

Die Abweichungen der regionalen Aktivitätsabfallkurven von denen des teilabgeschirmten Ganzkörpers beruhen auf einem unterschiedlichen Anteil der verschiedenen Verteilungsräume und betreffen vor allem den Anfangsteil bis 10 Min. p.i. Nach diesem Zeitraum verlaufen sie aber aufgrund des fortschreitenden Äquilibrierungsprozesses zwischen den Verteilungsräumen ähnlich.

Die Blutentnahmen müssen im Zeitraum zwischen 15 und 25 Min. p.i. vorgenommen werden, da dann die relative Äquilibration zwischen den Verteilungsräumen am besten ist (82). Dieser Zeitpunkt empfiehlt sich nach Kuni (53) auch deswegen, weil sich dann zwei systematische Fehler (Aktivitätsverlust in den Nieren während der ersten arteriellen Passage; Aktivitätsdifferenzen) teilweise aufheben.

Unter Beachtung dieser Kautelen ergibt auch die Clearancebestimmung aus der regionalen, über den Schultern gemessenen Aktivitätsabfallkurve Werte, die eine vorzügliche Korrelation zu denen nach der Originalmethode von Oberhausen bieten, die allerdings etwas höher liegen.

Die ausgezeichnete Übereinstimmung der aus den Schulterkurven ermittelten mit den aus der teilabgeschirmten Ganzkörperkurve gewonnenen Clearancewerten läßt diese Methode für eine routinemäßige Untersuchung geeignet erscheinen.

Beeinflussung der Clearancewerte durch die Tabellennachbildung:

Die bei der Kameraauswertung ebenso wie bei der Memologauswertung verwendete algorithmische Nachbildung der Tabellen von Oberhausen (von Dr. Ribka) hat einen Gültigkeitsbereich zwischen 19 bis 26 Min. Sie ist in diesem Bereich im Vergleich mit den Oberhausen-Tabellen mit einem Fehler von kleiner 2 % belastet. Diese minimale Ungenauigkeit kann in Kauf genommen werden, da dieser Algorithmus die Möglichkeit der Clearanceauswertung an Kleinstrechnern ermöglicht, die durch ihren geringen Arbeitsspeicher eine Bereitstellung der Oberhausen-Tabellen nicht erlauben.

Kritische Beurteilung der Memologauswertung und ihre klinische Verwendungsmöglichkeit:

Mit Hilfe der Doppelkompartimentanalyse der Blutaktivitätskurve hat Sapirstein (89) mit ^{131}J odhippuran eine gute Übereinstimmung zur PAH Standardclearance nachgewiesen (07, 25, 89, 99, 102).

Die Methode nach Bianchi mit externer Messung der Blasenaktivität ergab bei der ^{131}J odhippuran Clearance ebenfalls eine gute Übereinstimmung mit der PAH Standardclearance (03, 76). Diese Methode birgt jedoch den Nachteil, daß sie bei Abflußbehinderung im Kelchsystem und den Ureteren nur bedingt anwendbar ist.

Die Durchführung der Methode von Oberhausen mit der Gammakamera oder dem teilabgeschirmten Ganzkörperzähler ist mit einem erheblichen apparativen Aufwand verbunden. Außerdem entstehen dabei Lagerungs-, Justierungs- und Eichprobleme. Die Methode zeigt allerdings eine sehr gute Übereinstimmung mit der Standard-PAH-Clearance und erlaubt darüberhinaus die nichtinvasive Bestimmung der seitengetrenten Nierenfunktion.

Bei der regionenbezogenen Aufnahme mit der Gammakamera, der Schultersonde oder der Kopfsonde und der Berechnung nach der modifizierten Tabelle von Oberhausen ergeben sich ebenfalls gut mit der PAH-Standardclearance übereinstimmende Werte (Rohloff et al. (88)).

Der Patient darf sich während der Aufnahme nicht bewegen, denn jede Bewegung ergibt Sprünge oder Verfälschungen der Plasmaverschwindkurve, die eine Auswertung verändern oder erschweren. Die Methode ist nicht durchführbar bei schwer zu lagernden Intensivpatienten, bei Säuglingen und bei Kleinkindern.

In der Regel spiegeln die regionalen Aktivitätskurven ebenso wie die der Gammakamera den biexponentiellen Verlauf der Blutaktivitätskurve wieder und lassen sich als Summe zweier abfallender Exponentialfunktionen beschreiben. Zur Ermittlung der langsamen Exponentialfunktion dient dabei der Kurvenverlauf zwischen 17 und 25 Min. Der Kurvenverlauf der schnellen Exponentialfunktion wird als Differenz zwischen der ursprünglichen Kurve und der langsamen abfallenden Kurve berechnet. Zur Erstellung der neuen Exponentialfunktion wurde der Kurvenverlauf zwischen 2 und 6 Min. benutzt. In den ersten zwei Minuten ist der Kurvenverlauf durch den Bolus der ankommenden Radioaktivität überlagert. Daraus folgt eine Ungenauigkeit der Bestimmung der Konstanten k zum Zeitpunkt $t = 0$.

Diese Ungenauigkeit wirkt sich bei der Berechnung nach der Formel von Oberhausen als gravierendster Fehler aus. Bei der Verwendung der Oberhausen-Tabellen, die sich auf die Zeit zwischen 12 und 24 Min. beziehen, ist der Äquilibrierungsprozess soweit fortgeschritten, daß die Verhältnisse dort gut übereinstimmen (Rohloff et al. (88)). Die nach der Methode von Oberhausen mit ^{131}I -Jodhippuran durchgeführte Clearanceuntersuchung zeigt unter steady-state Bedingungen gute Übereinstimmung mit der PAH-Standardclearance. Diese ist mehrfach nachgewiesen worden (09, 18, 56, 62, 68, 69, 75, 82, 81).

Bei der Auswertung mit der Memologanordnung, bei der die relativ kleinen Meßsonden an der Schulter befestigt werden, und der vom Patienten getrennten, rechnerischen Auswertung nach den Oberhausen-Tabellen, zeigt sich im Vergleich zur Gammakameraauswertung nach der gleichen Methode eine gute Übereinstimmung, die gegenüber Bewegungsartefakten unanfällig ist. Man sollte dabei auf die Auswertemethode mit den nachgebildeten Oberhausen-Tabellen zurückgreifen, da sie eine bessere Korrelation ergibt.

Ähnlich der Untersuchung mit der Scintillationssonde trägt der Einsatz des Memolog-500-Systems in der Routinediagnostik zur Entlastung der Gammakamera bei und ermöglicht den Patientendurchsatz zu erhöhen.

Bei Verwendung von $^{123}\text{Jod-DIH}$ dürfte darüberhinaus wegen der wesentlich höheren Ansprechwahrscheinlichkeit (niedrigere Gamma-Energie gegenüber ^{131}Jod) eine Reduzierung der erforderlichen Radioaktivität möglich sein, ohne daß der statistische Fehler der Einzelmessung ansteigt. Damit wird eine Reduzierung der Strahlenexposition (wegen fehlender β -Komponente) gegenüber der Verwendung von $^{131}\text{Jod-DIH}$ um einen Faktor >5 erreicht (86).

Radiopharm.	$^{131}\text{Jod-Hipp.}$	$^{123}\text{Jod-Hipp.}$
Verabr. Akt	0,5 mCi	0,5 mCi
Niere	48 mrd	10 mrd
Blasenwand	6000 mrd	1500 mrd
Schilddrüse	2400 mrd	300 mrd

Tab. nach Rödler (86)

Wegen der ausgezeichneten Korrelation zwischen der Memolog-Technik und dem Standard (Gammakamera) Verfahren ist diese Methode ohne Einschränkung bei allen die Gesamtclearance betreffenden Untersuchungen einsetzbar.

Um die Vorteile dieser Methode sowohl für den Patienten als auch für den Untersucher zu nutzen, könnte bei ca. 5 % des nephrologischen Krankengutes des Dr.-von-Haunerschen Kinderhospitals der Universität München die Clearanceuntersuchung mit der Memolog-Technik erfolgen.

Ein denkbare Einsatzgebiet ist die routinemäßige Kontrolle von Patienten, die mit nierentoxischen Zytostatika behandelt werden, da hierbei meistens die Gesamtclearance interessiert.

7. Zusammenfassung

Mit dem Ziel, eine einfache, nicht invasive Methode zur Gesamtclearancebestimmung auch für immobile Patienten zu erarbeiten, führten wir diese Clearanceuntersuchung mit CdTe-Halbleiterdetektoren durch. Die ^{131}I -Jodhippuran Clearancebestimmung wurde bei 69 Patienten im Rahmen der Routinediagnostik an der nuklearmedizinischen Abteilung der Radiologischen Poliklinik mit ambulantem und stationärem Krankengut mit der Gammakamera und einem angeschlossenen Auswertesystem vorgenommen. Gleichzeitig nahmen wir mit zwei CdTe-Halbleiterdetektoren die Schulterkurven auf und legten die Daten in einem tragbaren Halbleiterspeicher ab. Es wurden zunächst die Voraussetzungen zum Routineeinsatz unter Verwendung von kommerziell üblichen Kleinstrechnern erarbeitet.

Die über der Schulterregion aufgenommenen Plasmaverschwinderkurven werteten wir mit einem Kleinrechner nach der Methode der modifizierten Oberhausen-Tabellen und nach der Methode der Oberhausen Formel aus.

Bei der Tabellenauswertung ergab sich ein ausgezeichneter Korrelationskoeffizient von 0,988, die mittlere Abweichung betrug 6,3%, die maximale proz. Abweichung +18,8 und -8,5%.

Die rechnerische Methode ergab einen Korrelationskoeffizient von 0,901 und einen höheren Variationskoeffizienten und war damit unterlegen.

Die beschriebene Methode mit den am Körper befestigten Halbleitersonden ergab in Verbindung mit zwei Blutabnahmen bei der Berechnung der Gesamtclearance eine äquivalente Methode zur Auswertung mit stationären Sonden oder Gammakamera, wobei der Methode der Tabellenauswertung nach Oberhausen der Vorzug gegeben werden sollte. Eine Erfassung der seitengetrenten Clearance ist dabei nicht möglich.

Der wesentliche Vorzug dieser Methode ist eine nahezu Bewegungsartefakt-unempfindliche Aufnahme der Plasmaverschwinderkurve sowie eine einfache Handhabung und ein leichter Transport zum Krankenbett. Der Einsatz empfiehlt sich vor allem auch bei Patienten, bei denen eine Urinsammlung problematisch ist (Intensivpatienten, Säuglingen und Kleinkindern).

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1 ABDELHAMID, S.:
Clearance-Verfahren
Med. Welt 30(1979), S. 217-220
- 2 BIANCHI, C.:
Measurement of the Glomerular Filtration Rate.
In: E.J.POTCHEN, U.R. McCready (Eds.),
Progr. nucl. Med., Band 2, Karger,
Basel und University Park Press,
Baltimore (1972), S.21-53
- 3 BIANCHI, C., TONI, C.P.:
L'usage des indicateurs radioactifs et de la
gammagraphie dans la mesure du debit plasmatique
renal et du taux de filtration glomerulaire.
In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung.
Hrsg. K. Fellingner, R. Höfer, Urban & Schwarzen-
berg, München-Berlin 163, S. 301-316
- 4 BLAUFOX, M.D., D.R. SANDERSON, W.N. TAUXE,
K.G. WAKIM, A.L. ORVIS, C.A. OWEN, Jr.:
Plasmatic diatrizoate-J₁₂₅ disappearance and
glomerular filtration in the dog.
Amer. J. Physiol. 204 (1963), S. 536-540
- 5 BLAUFOX, M.D., J.P.Merrill:
Simplified Hippuran Clearance.
Nephron 3 (1966), S. 274-281
- 6 BLAUFOX, M.D., R.D. GUTTMANN, J.P. MERRILL:
Measurement of renal function in the rat with
single injection clearances.
Amer. J. Physiol. 212 (1967), S. 629-632

- 7 BLAUFOX, M.D., E.J. POTCHEN, J.P.MERRILL:
Measurement of Effective Renal Plasma Flow in Man by External Counting Methods.
J. Nucl. Med. 8 (1967), S. 77-85
- 8 BÖRNER, E., W. KIRSCH, I. EMBRANI, K.O. STUMPE:
Untersuchungen über die Bestimmung von Glomerulumfiltrat (GFR) und renalem Plasmafluß (RPF) mit ^{51}Cr -EDTA und ^{131}I -Hippuran durch Messung von Ganzkörper- und Plasmaaktivität.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 76 (1970), S. 666-668
- 9 BOTSCH, H., W. HAHN, A. SCHOLZ, H.MEINHOLD:
Neue Ergebnisse zum Problem der Messung des Nierenplasmastroms mit radioaktiv markiertem Hippuran.
Fortschr. Röntgenstr. 119 (1973), S. 596
- 10 BREMER, K.-H.:
Herstellung und in vitro-Stabilität der Testsubstanzen für Nierenuntersuchungen.
In: R. HÖFER (Hrsg.): Nierenclearance, Schriftenreihe Nuklearmedizin der Farbwerke Hoechst, Frankfurt a.M. (1968), S. 21-31
- 11 BRIEN, I.G., R. O'HAGAN, F.P. MULDOWNNEY:
Chromium-51-EDTA in the Determination of Glomerular Filtration Rate.
Acta radiol. scand. 8 (1969), S. 523-528
- 12 BURBANK, M.K., W.N. TAUXE, F.T. MAHER, J.C. HUNT:
Evaluation of radioiodinated hippuran for the estimation of renal plasma flow.
Proc. Mayo Clin. 36 (1961), S. 372-386

- 13 BURBANK, M.K., W.N. TAUXE, F.T. MAHER, J.C. HUNT:
Use of labelled substance in classic renal clearance tests.
J. Physiol. (Paris) 55 (1963), S. 433
- 14 CIBA-GEIGY.
Wissenschaftliche Tabellen Geigy.
Teilband Körperflüssigkeiten, Basel
(in Zusammenarbeit im D.P. MERTZ),
(1977), S. 98-104
- 15 CONSTABLE, A.R., M.M. HUSSEIN, M.P. ALBRECHT,
A.M. JOEKES:
Renal clearance determined from single plasma samples.
In: N.K. HOLLENBERG, S. LANGE (Eds.):
Radionuclides in Nephrology,
Georg Thieme, Stuttgart (1980), S. 62-71
- 16 DAVIES, D.F., N.W. SHOCK:
Age changes in glomerular filtration rate,
effective renal plasma flow, and tubular
excretory capacity in adult males.
J. clin. Invest. 29 (1950), S. 496-507
- 17 DECKART, H., H. FLENTJE, H. HERZMANN:
 ^{51}Cr -DIPA in der Nierendiagnostik.
Nucl. Med. 6 (1968), S. 205-211
- 18 DECKART, H., H. HERZMANN, W. LOBERS:
Clearanceuntersuchungen mit markierten Substanzen
Fortschr. Röntgenstr. 106, (1967), S.858-864
- 19 DITZEL, J., P. VESTERGAARD, M. BRINKLOV:
Glomerular filtration rate determined by
 ^{51}Cr -EDTA-complex.
Scand. J. Urol. Nephrol. 6 (1972), S. 166-170

- 20 DITZEL, J., K. JUNKER:
Abnormal glomerular filtration rate, renal plasma flow, and renal protein excretion in recent and short-term diabetics.
Brit. Med. J. 2 (1972), S. 13-18
- 21 DOOLAN, P.D., E.L. ALPEN, G.B. THELL:
A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine.
Amer. J. Med. 32 (1962), S. 65-79
- 22 EIDE, I.:
Renal excretion of ^{51}Cr -EDTA studied with stop flow technique.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 26 (1970), S. 373-380
- 23 EKINS, R.P.:
Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate mit Cobalt 57 -Vitamin B₁₂.
In: R. HÖFER (Hrsg.): Nierenclearance, Schriftenreihe Nuklearmedizin der Farbwerke Hoechst, Frankfurt a.M. (1968), S. 61-72
- 24 ERD, W., W. FRITZER, R. HÖFER, H.J. DEI, G. PFEIFFER:
Vergleichende Untersuchungen der renalen Clearance mit Inulin, PAH, ^{51}Cr -EDTA und ^{125}I -Hippuran.
Wien. Z. inn. Med. 50 (1969), S. 106-112
- 25 FARMER, C.D., W.N. TAUXE, F.T. MAHER, J.C. HUNT:
Measurement of renal function with radioiodinated diatrizoate and α -iodohippurate.
Amer. J. Clin. Path. 47 (1967), S. 9-16

- 26 FISHER, M., N. VEALL:
Glomerular filtration rate estimation based on a single blood sample.
Brit. Med. J. 7 (1975), S. 542
- 27 FLURY, W., J. HODLER, J.P. COLOMBO, F. REUBI:
Beziehungen des nach zwei verschiedenen Methoden (Bonsnes-Taussky und Greiner-Analyzer II) bestimmten Plasmakreatinins zum Glomerulumfiltrat.
Schweiz. med. Wschr. 104 (1974), S. 1476-1480
- 28 GARNETT, E.S., U. PARSONS, N. VEALL:
Measurement of glomerular filtration-rate in man using a ^{51}Cr -EDTA.
Lancet (1967), S. 818-819
- 29 GURTNER, J., C. VORBURGER, F. REUBI:
Vergleichende Untersuchungen der simultanen renalen Clearances und der renalen Extraktionen von Natrium-Paraaminohippurat (PAH) und Natrium-Orthojodhippurat OJ (^{125}J)H.
Klin. Wschr. 56 (1978), S. 865-871
- 30 HARRIES, J.D., R.R. MILDENBERGER, A.S. MALOWANY, K.N. DRUMMOND:
A computerized cumulative integral method for the precise measurement of the glomerular filtration rate.
Proc. Soc. Biol. Med. 140 (1972), S. 1148-1155
- 31 HARTH, O.:
Ein neues inulinähnliches Polyfructose-saccharid.
Klin. Wschr. 41 (1963), S. 769-770

- 32 HAULICK, F., F. BOHNE, H. ZORN:
Metabolismus und Toxizität therapeutischer
Chelatbildner, 4. Mitteilung: Exkretion
und metabolischer Abbau von EDTA und DTPA.
Strahlentherapie 136 (1968), S. 604-607
- 33 HEIDENREICH, P., G. HÖR:
Zur Leistungsfähigkeit nuklearmedizinischer
Nieren-Clearance-Verfahren.
Fortschr. Med. 94 (1976), S. 1705-1712
- 34 HEIDENREICH, P., M. OBERDORFER, G. HÖR:
Zuverlässigkeit und methodische Grenzen der
globalen und seitengetrenten Nierenclearance-
bestimmung am teilabgeschirmten Ganzkörper-
zähler.
Nucl.-Med. 18 (1979), S. 19-25
- 35 HILSON, A.J.W., R.D. MISTRY, M.N. MAISEY:
 ^{125}I -DTPA for the measurement of glomerular
filtration rate.
Brit. J. Rad. 49 (1976), S. 794-796
- 36 HÖR, G., H.W. PABST, H. STEINHOFF, U. HAUBOLD,
H.G. HEINZE:
Untersuchungen zur Clearance von ^{131}I -
Hippuren, ^{203}Hg -Salyrgan, ^{51}Cr -EDTA und
 ^{51}Cr -Inulin.
5. Jahrestag. Ges. Nuklearmed.,
Wien (1967), S. 327-334
- 37 HÖR, G.:
Advantages and limitations of radioiso-
tope clearance methods from a clinician's
point of view.
J. Nucl. Biol. Med. 16 (1972), S. 167-176

- 38 HOR, G., P. HEIDENREICH:
Nierendiagnostik in der Nuklearmedizin.
Schnetztor-Verlag,
Konstanz (1980), S. 899-906
- 39 HUNERMANN, B., J.P. ALBERT, L. WEISSBACH,
C. WINKLER:
Die katheterlose, seitengetrennte Be-
stimmung der renalen Clearance mit EPA-
Korrektur.
Picker-Bulletin, NUC 2 (1973), S. 4-14
- 40 JOHNSON, A.E., F. GOLLAN:
Determination of glomerular filtration rate
by external monitoring of chromium-51 labeled
inulin.
Int. J. appl. Radiat. 19 (1968), S. 43-47
- 41 JUCKER, A., T.I. HALE:
Routinemäßiger Einsatz von ^{125}J -Hippuran
zur Sequenzszintigraphie der Niere inklusive
Blasenaktivitätsbestimmung.
In: H.A.E. SCHMIDT, J.O. BERROCAL (Hrsg.):
Klinische Bedeutung nuklearmedizinischer
Diagnostik und Therapie, S. 514, F.K.
Schattauer, Stuttgart (1979), S. 514-518
- 42 KIM, K.E., G. ONESTI, O. RAMIREZ,
A.N. BREST, C. SWARTZ:
Creatinine clearance in renal disease.
A reappraisal.
Brit. Med. J. 4 (1969), S. 11-14
- 43 KIRSCH, W., P. MAY, E. OBERHAUSEN:
Bestimmung des effektiven Plasmastromes
der Einzelniere mit ^{131}J -Hippuran.
Urologe 9 (1970), S. 135-139

- 44 KIRSCH, W., E. OBERHAUSEN, E. GLÖBEL,
B.BICHLER, P. MAY:
Experimentelle Untersuchungen zur Bestimmung
der seitengetrenten Nierenclearance durch
 γ -Strahlen.
In: Radioisotopen in Pharmakokinetik und
Klinischer Biochemie, F.K. Schattauer,
Stuttgart 1970
- 45 KIRSCH, W., A. ROMAHN, E. OBERHAUSEN:
Bestimmung der getrenntseitigen Nieren-
Clearance durch externe γ -Strahlenmessung.
Mschr. Kinderheilk. 118 (1970), S. 199-201
- 46 KONIKOWSKI, T., T.P. HAYNIE, H.J. GLENN,
L.E. FARR:
Iodohippurate sodium ^{131}I (OIH) clearance
in mice bioassay of radiopharmaceuticals.
P.S.E.B.M. 137 (1971), S. 1343-1351
- 47 KRAMER, P., E. KÜTHE, J. GIRNDT:
Konventionelle Clearance-Verfahren, Stand
und Bedeutung.
Mitt. Klin. Nephrologie Nr. 1,
2/III (1974), S. 25-58
- 48 KRAMER, P., H. DITTMANN, D. MATTHAEI, E. KÜTHE:
Simultane Bestimmung der ^{14}C -Inulin- und
 ^3H -PAH-Clearance ohne Urinsammlung (steady-
state-clearance).
In: P. PFANNENSTIEL, D. EMRICH, E. OBERHAUSEN,
H.-U. PIXBERG (Hrsg.): Nuklearmedizinische
Verfahren bei Erkrankungen der Nieren und
ableitenden Harnwege, Schnetztor-Verlag,
Konstanz (1977), S. 59-67

- 49 KRAMER, P., H. DIITMANN, D., MATTHAEI, E. KÖTHE:
Nierenerkrankungen: Katheterlose Clearance-Messung mit radioaktiv markierten Substanzen. Diagn. Intens. Ther. 4 (1977), S. 21-25
- 50 KUNI, H., E.H. GRAUL:
 ^{51}Cr -EDTA, Grundsätzliches zur Einführung einer neuen Substanz zur nuklearmedizinischen Bestimmung der glomerulären Clearance. Atompraxis 12 (1966) Direct Information
- 51 KUNI, H., E.H. GRAUL:
Die Methode der Clearance-Untersuchung mit ^{51}Cr -EDTA im abfallenden Blutspiegel. Atompraxis 13 (1967), S. 357-360
- 52 KUNI, H., E.H. GRAUL:
Clearanceuntersuchung mit Radionukliden - Praktikable Verbesserungen der Nierendiagnostik. Fach-Ztschr. f. Lab., Sonderheft Mai (1967), S. 332
- 53 KUNI, H., K. NABER, W. BONGARTZ, E.H. GRAUL:
Zwei systematische Fehler der "Ganzkörper"-Clearance bei abfallendem Blutspiegel und ihre gegenseitige Beeinflussung. 10. Jstg. d. Gesellsch. f. Nuklearmedizin. Freiburg (1972), S. 276-280
- 54 LAUER, O., G. BUTTERMANN, P. HEIDENREICH, H. FENDEL, H.W. PABST:
Bestimmung der globalen, seitengetrenten und regionalen Nierenclearance im Rahmen der Kamera-Sequenzszintigraphie mit ^{125}I -Hippuran in der pädiatrischen Urologie. In: R. HÖFER, H. BERGMANN (Hrsg.): Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, H. Egermann, Wien (1980), S. 317-326

- 55 LINGARDH, G.:
Renal clearance investigations with ^{51}Cr -EDTA
und ^{125}I -Hippuran.
Scand. J. Urol. Nephrol. 6 (1972), S. 63-71
- 56 MAHER, F.T., W.N. TAUXE:
Renale clearance in man of pharmaceuticals
containing radioactive iodine.
J. Amer. med. Ass. 207, (1969), S. 97
- 57 MAISEY, M.N., C.S. OGG, J.S. CAMERON:
Measuring glomerular filtration-rate.
Lancet (1969), S. 733
- 58 MARLOW, C.G., G. Sheppard:
New radioactive inulin derivates (hydroxy-
methyl- ^{14}C) inulin und inlin ^3H for measure-
ment of glomerular filtration rate and
extracellular space.
In: H.W. PABST, G. HÖR (Hrsg.): Nuklear-
medizin, F.K. Schattauer, Stuttgart
(1972), S. 193-200
- 59 MAYR, B., H.G. HEINZE, R. ROHLOFF, B. HAST:
Altersabhängigkeit der globalen und seiten-
getrennten Nierenclearance mit Beurteilung
der unteren Grenze des Normalbereichs.
Nuc.-Compact 8 (1977), S. 112-114
- 60 MERTZ, D.P.:
Physiologische Grundlagen und methodi-
sche Voraussetzungen der renalen Clearance.
In: R. HÖFER (Hrsg.): Nierenclearance,
Schriftenreihe Nuklearmedizin der Farbwerke
Hoechst, Frankfurt a.M. (1968), S. 1-19

- 61 MERTZ, D.P.:
Quantitative Nierenfunktionsproben.
In: H. SARRE: Nierenkrankheiten,
Georg Thieme, Stuttgart (1976), S.115
- 62 MESHAN, I., H.E.SCHMID, F.C. WATTS, R.WICOFSKI:
The utilization of radioactive iodinated
hippuran for the determination of renal
clearance rates.
Radiology 81, (1963), S. 437-446
- 63 MÖLLER, E., J.F. McINTOSH, D.D. van SLYKE:
Studies of urea excretion.
J. clin. Invest. 6 (1929), S. 427-465
- 64 MOLNAR, G., I. PAL, M. STUTZEL, L. JAKY:
Determination of glomerular filtration rate
with ^{51}Cr , ^{59}Co , ^{114m}In , ^{110m}In and ^{125}I -
labelled EDTA and DTPA complexes.
IAEA-Symposium: Dynamic studies with radio-
isotopes in clinical medicine and research,
Rotterdam 1970, IAEA/SM-136/48, S. 359-368
- 65 MOTZKUS, F., D. BACHMANN:
Entstehung und Deutung eines Radio-Renogramms.
Nucl. Med. 7 (1968), S. 46-58
- 66 NOVO DIAGNOSTIC SYSTEMS:
User Manual for Gamma emission Detektor.
Type: CdTe-101
Novo Industri A/S
Novo Alle, DK - Bagsvaerd, Denmark

- 67 NOVO DIAGNOSTIC SYSTEMS:
User Manual for Novo Memolog - 500
Novo Industri A/S
Novo Allé, DK - Bagsvaerd, Demark
- 68 OBERHAUSEN, E., A. ROMAHN:
Bestimmung der Nierenclearance durch externe
Gammastrahlenmessung.
In: K. FELLINGER, R. HÖFER (Hrsg.):
Radionuklide in Kreislaufforschung und
-diagnostik, S. 323, F.K. Schattauer,
Stuttgart (1968), S. 323-326
- 69 OBERHAUSEN, E.:
Bestimmung der Nierenclearance mit dem
Ganzkörperzähler.
In: R. HÖFER (Hrsg.): Nierenclearance,
Schriftenreihe Nuklearmedizin der Farbwerke
Hoechst, Frankfurt a.M. (1968), S. 111-120
- 70 OBERHAUSEN, E.:
Clearance-Methoden mit radioaktiven Isotopen.
Jahrestagung der Ges. Nukl.-Med.,
Freiburg (1972), S. 94-102
- 71 OBERHAUSEN, E., R. BERBERICH, W. HEINRICH:
Nuklearmedizinische Bestimmung der Nieren-
clearance.
Electromedica 2 (1972), S 42-44
- 72 OBERHAUSEN, E., R. BERBERICH:
Klinische Erfahrung mit der Messung der
¹³¹I-Hippuran-Clearance.
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 1,
(1976), S. 30-36

- 73 OBERHAUSEN, E.:
Grundlagen der nuklearmedizinischen Clearancebestimmung.
In: P. PFANNENSTIEL, D. EMRICH, E. OBERHAUSEN, H.-U. PIXBERG: Nuklearmedizinische Verfahren bei Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege, Schnetztor-Verlag, Konstanz (1977), S.21-30
- 74 OBERHAUSEN, E.:
Diskussionsbeitrag
In: P. PFANNENSTIEL, D. EMRICH, E. OBERHAUSEN, H.-U. PIXBERG: Nuklearmedizinische Verfahren bei Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege, Schnetztor-Verlag, Konstanz (1977), S. 80
- 75 OBERHAUSEN, E., R. KUNKEL, I. EMRANI, P. TKOCZ:
Funktionsuntersuchungen mit teilabgeschirmtem Ganzkörperzähler.
In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung. Band IX, Hrsg. K. FELLINGER, R. HÖFER, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1970), S. 181-189
- 76 PABST, H.W., G. HÖR:
Clearancebestimmung mit Radionukliden.
In: EMRICH, D., Nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik, Thieme, Stuttgart 1971, S. 340-351
- 77 PABST, H.W., G. HÖR:
Bestimmung des Glomerulumfiltrates mit markiertem Inulin.
In: R. HÖFER (Hrsg.): Nierenclearance, Schriftenreihe Nuklearmedizin der Farbwerke Hoechst, Frankfurt a.M. (1968), S. 73-81

- 78 PABST, H.W., G. KÖR:
Nephrologie und Urologie.
In: H. HUNDESHAGEN (Hrsg.): Nuklearmedizin,
Handbuch der medizinischen Radiologie,
Band XV/2, Springer, Berlin-Heidelberg-
New York (1978), S. 509-512
- 79 PIXBERG, H.-U.:
Bestimmung des Glomerulusfiltrates bei fallendem
 ^{51}Cr -EDTA-Plasmaspiegel.
Strahlentherapie 136 (1968), S. 700-704
- 80 PIXBERG, H.-U., J. BAHLMANN, R. KLUGE:
Seitengetrennte Nierenfunktionsprüfung mit
Ganzkörperclearance und Radioisotopennephrogramm.
Ges. Nuclearmed. Mitt. 120 (1970), S. 1-9
- 81 PIXBERG, H.-U., P. HILGER, F. ZIELSKE,
J. BAHLMANN, H.J. GOLLNISCH:
Vergleichende Untersuchungen über die Be-
stimmung des effektiven Nierenplasmastroms
mit PAH und o- ^{131}J -Hippursäure.
Dtsch. Med. Wschr. 96 (1971), S. 117-120
- 82 PIXBERG, H.-U., G. JUST:
Die Bestimmung des effektiven Nierenplasma-
stroms mit der ^{131}J -Hippursäure-Ganzkörper-
clearance.
Dtsch. Med. Wschr. 96 (1971), S. 156-161
- 83 PIXBERG, H.-U., J. BAHLMANN, R. KLUGE:
Katheterlose Bestimmung der seitengetrennten
Nierendurchblutung.
Med. Klin. 66 (1971), S. 1015-1020

- 84 PIXBERG, H.-U.:
Die renale Ganzkörperclearance.
In: W. HORST (Hrsg.): Aktuelle Nuklearmedizin,
Springer, Berlin-Heidelberg-New York
(1971), S. 195-206
- 85 RICCABONA, G., P. DITTRICH, E. KNAPP,
 H. BAUER:
Vergleichende Untersuchungen über verschiedene
Methoden zur Bestimmung der glomerulären
Filtrationsrate mit ^{51}Cr -EDTA.
Nucl.-Med. 9 (1970), S. 242-247
- 86 RÜDLER, H. D.:
Internal Dosimetry of Technetium-99m Labelled
Radiopharmaceuticals Used in Clinical Nuclear
Medicine.
J. belge Radiol. - Belgisch Tijdschr. Radiol., 60
(1977), S. 463-472
- 87 RÜSLER, H.:
Die Bestimmung der ^{131}J -ortho-Jodhippursäure-
Totalclearance als Grundlage einer quantita-
tiven Radionephrographie.
Dtsch. med. Wschr. 92 (1967), S. 881-887
- 88 ROHLOFF, R., B. HAST, B. LEISNER, H.G. HEINZE:
Bestimmung der ^{131}J -Hippuran-Clearance im
Rahmen der Kamerafunktionsszintigraphie der
Nieren nach vereinfachten Modifikationen
der Methode von Oberhausen.
Nucl.-Med. 13 (1974), S. 303-320
- 89 SAPIRSTEIN, L.A., D.G. UIDI, M.J. MANDEL,
 G. HANUSEK:
Volumes of distribution and clearance of
intravenously injected creatinine in the dog.
Amer. J. Physiol. 181 (1955), S. 330-336

- 90 SCHEFFLER, M., U.G. KLOSS:
Radiopharmazeutika - Radioaktive Arzneimittel,
Begriffsbestimmung
Strahlenschutz für Ärzte, Teil III, Verlag
Hilde Hoffmann, Berlin, S. 40-61
- 91 SCHENCK, P., D. LANGE, S. MÜLLER, C. CLAUSSEN:
Staubbreite der Hippuran-Nieren-Clearance mit
der Anger-Kamera (Oberhausen-Methode) und
Korrelation zur Steady-state-Clearance.
In: H.A.E. SCHMIDT (Hrsg.): Qualitätskriterien
in der Nuklearmedizin, F.K. Schattauer,
Stuttgart (1977), S. 382-386
- 92 SCHERNTHANER, G., W. ERD, H. LUDWIG, R. HÖFER:
"Normalwerte" der renalen Clearance in Ab-
hängigkeit vom Lebensalter.
In: H.A.E. SCHMIDT (Hrsg.): Qualitätskriterien
in der Nuklearmedizin, F.K. Schattauer,
Stuttgart (1977), S. 316-319
- 93 SCHMIDT, H.A.E.:
Die Bestimmung des Glomerulusfiltrats mit
nuklearmedizinischer Technik.
Klin. Wschr. 44 (1966), S. 625-628
- 94 SCHMIDT, H.A.E.:
Radiopharmakologie glomerulär filtrierter
Indikatoren.
In: R. HÖFER (Hrsg.): Nierenclearance,
Schriftenreihe Nuklearmedizin der Farbwerke
Hoechst, Frankfurt a.M. (1968), S. 33-44
- 95 SCHRÖDER, H., H. SCHÜTTE:
Vergleichende Bestimmungen des Glomerulum-
filtrats mit Inulin und mit ^{51}Cr -EDTA bei
Hypertonikern und bei Diabetikern.
Fortschr. Röntgenstr. 111 (1969), S. 573-576

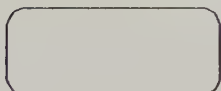
- 96 SPECK, B.:
Determination of renal clearances with radioactive diatrizoate, EDTA and o-I-hippuric acid using the single injection technique.
Helv. med. acta 34 (1969), S. 486-497
- 97 STACY, B.D., G.D. THORBURN:
Chromium-51 Ethylenediaminetetraacetate for estimation of glomerular filtration rate.
Science 152 (1966), S. 1076-1077
- 98 STEINKOFF, H., H.W. PABST:
Radioisotopen-Clearancemethoden in der Nierendiagnostik.
Ther. Umschau 24 (1967), S. 414-418
- 99 STOKES, M.J., M.M. TER-POGOSSIAN:
Double isotope technique to measure renal functions.
J. Amer. med. Ass. 187, (1964), S. 20
- 100 TAUKE, W.N., F.T. MAHER, W.F. TAYLOR:
Effective renal plasma flow: estimation from theoretical volumes of distribution of intravenously injected ^{131}I -orthoiodo-hippurate.
Mayo Clin.Proc. 46 (1971), S. 524-531
- 101 TAUKE, W.N., E.U. DUBOVKY, E.F. LOTT, J.R. LOGIC:
Estimation of glomerular filtration rate with a single plasma rate with a single plasma sample technic.
South. Med. J. 67 (1974), S. 1385-1386

- 102 TRUNIGER, B., A. DONATH, M. KAPPELER:
Simplified clearance technique.
Helv. med. Acta 34 (1968), S. 116-129
- 103 UTHGENANNI, H., L. HESSE, W. FÖRSTER:
Die nuklearmedizinische Bestimmung der
glomerulären Filtrationsrate mit ^{51}Cr -EDTA.
Fortschr. Röntgenstr. 109 (1968), S. 360-365
- 104 VORBURGER, C., H. RIEDWYL, F. REUBI:
Vergleichende Studien zwischen den renalen
Clearances von $\text{Na-}^{51}\text{Cr}$ -EDTA, Inulin und
Natriumthiosulfat beim Menschen.
Klin. Wschr. 47 (1969), S. 415-420
- 105 WATKIN, D.M., N.W. SHOCK:
Age-wise standard value for C_{IN} , C_{PAH} and
 ImPAH in adult males.
Amer. Soc. Clin. Invest. 34 (1955), S. 969
- 106 WESENER, K., E. DOPPELFELD, C. WINKLER:
Untersuchungen zur nuklearmedizinischen Be-
stimmung der Nierenclearance.
Nucl.-Med. 17 (1978), S. 1-8
- 107 WEST, J.R., H.W. SMITH, H. CHASIS:
Glomerular filtration rate, effective renal
blood flow, and maximal tubular excretory
capacity in infancy.
J. Pediat. 32 (1948), S. 10-18
- 108 ZUM WINKEL, K.:
Radiopharmakologie tubulär ausgeschiedener
Indikatoren.
In: R. HÖFER (Hrsg.): Nierenclearance,
Schriftensreihe Nuklearmedizin der Farbwerke
Hoechst, Frankfurt a.M. (1968), S. 45-60

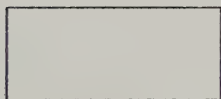
Zeichenerklärung fuer das Flussdiagramm



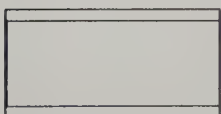
Programmfortsetzung



**Dialog mit dem
Bildschirm**



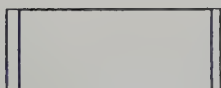
Operationen



Sprung in eine Subroutine



Sprungentscheidung



**Ausdruck auf der
Drucker
Plotter**



**Programm Ein-
oder Ausgang**

Hiermit danke ich Herrn Prof. Dr. B. Leisner für die Überlassung des Themas und vor allem auch für die Betreuung während der Durchführung, seine wertvolle Kritik, seine Geduld und jederzeitige Ansprechbarkeit.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Priv. Doz. Dr. R. Rohloff und Herrn Dr. N. Willich für ihre Anregungen und Unterstützung.

Für die praktische Durchführung der Messungen geht mein Dank an alle Medizinisch Technischen Assistentinnen der Nuklearmedizinischen Abteilung.

Zum Schluß gilt mein Dank meiner Frau Irene, die mich bei meinen Schreib- und Korrekturarbeiten voll unterstützt hat.

Erding, 15. April 1986

L E B E N S L A U F

Am 31. August 1948 wurde ich als drittes Kind des Ehepaares Franz und Maria Dürr in München geboren.

Ab September 1954 besuchte ich die Boschetsrieder Volksschule in München und habe sie, wegen des Umzugs meiner Eltern, 1968 in Erding abgeschlossen.

Bei der Standortverwaltung Erding konnte ich anschließend eine Lehre als Flugzeugelektromechaniker beginnen, die ich mit der vorzeitig bestandenen Facharbeiterprüfung am 31. August 1968 beendete. Vom 1. September 1965 bis 15. September 1968 war ich dann im Fliegerhorst Erding als Flugzeugelektroniker tätig.

Am 1. Oktober 1968 begann ich an der Fachhochschule München mein Studium in der Fachrichtung Elektrotechnik und legte das Abschlußexamen am 14. Februar 1973 mit Erfolg ab. Als Dipl.Ing.(FH) trat ich dann am 19. März 1973 bei der Firma Siemens in München eine Stelle als Entwicklungsingenieur für Datenverarbeitungsanlagen an.

Nachdem ich die Zulassung zum Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München für das Sommersemester 1974 erhielt, konnte ich meine Stelle als Entwicklungsingenieur in eine Halbtagsbeschäftigung umwandeln.

Das Staatsexamen in Medizin legte ich am 5. Mai 1980 ab und erhielt am 20. Mai 1980 meine Approbation als Arzt.

Vom 1. Juli 1982 bis heute arbeite ich als Assistenzarzt an der Radiologischen Klinik der Universität München und bin momentan in der Nuklearmedizinischen Abteilung tätig.

Seit September 1974 bin ich verheiratet und habe eine Tochter.

Gerhart Dürr

